

## اثرات تمرین ترکیبی با و بدون رژیم غذایی بر بیومارکرهای التهابی پلازما و اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماران سالمند مبتلا به دیابت نوع دو

حامد کسرائی<sup>۱</sup>، مهدی کارگرفرد<sup>۱\*</sup>، پروانه نظر علی<sup>۲</sup>، هادی نوبری<sup>۱</sup>، عاطفه زارع<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** التهاب نقش مؤثری در بروز و گسترش اختلالات متابولیکی و ورزش به تنهایی همراه با محدودیت‌های رژیم غذایی جهت کاهش وزن، اثرات مفیدی بر کاهش بیومارکرهای التهابی به‌ویژه در بیماری دیابت نوع دو ایفا می‌کند. هدف پژوهش حاضر ارزیابی اثرات تمرین ترکیبی (مقاومتی- هوازی) با و بدون محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن بر برخی مارکرهای التهابی (TNF- $\alpha$  و ICAM-1) در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو است.

**روش‌ها:** ۴۲ مرد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو (سن:  $67.6 \pm 2.0$ ، وزن:  $85.2 \pm 7.4$ ، BMI:  $28.2 \pm 2.0$ ) پس از همسان‌سازی براساس سطوح سرمی گلوکز و نمایه‌ی توده‌ی بدنی به‌طور تصادفی در یکی از ۳ گروه: تمرین ترکیبی (۱۵ نفر)، تمرین ترکیبی همراه با رژیم غذایی کاهش وزن (۱۴ نفر) و رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی (۱۳ نفر) قرار گرفتند. برنامه‌ی تمرین ترکیبی با تمرین هوازی شامل راه رفتن و دویدن با شدت ۵۰-۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره بود و تمرین مقاومتی شامل حرکت پرس سینه، زیر بغل سیم کش، جلو ران و پشت ران با ۳ جلسه در هفته و به مدت ۱۲ هفته انجام شد.

**یافته‌ها:** پس از ۱۲ هفته مداخله، کاهش معناداری در سطوح سرمی مارکرهای التهابی (TNF- $\alpha$  و ICAM-1، CRP) در پس آزمون نسبت به پیش آزمون در هر سه گروه مشاهده شد ( $P < 0.001$  برای همه). با این حال، تحلیل آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد، تمرین ترکیبی همراه با رژیم غذایی نسبت به تمرین ترکیبی و محدودیت رژیم غذایی به تنهایی اثرات بیشتری بر کاهش TNF- $\alpha$  و ICAM-1، CRP داشت ( $P < 0.001$  برای همه). علاوه بر این، کاهش ICAM-1 ( $P < 0.001$ ) و TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) پس از تمرین ترکیبی در مقایسه با محدودیت رژیم غذایی و کاهش CRP پس از محدودیت رژیم غذایی نسبت به تمرین ترکیبی به‌طور معناداری بیشتر بود ( $P < 0.001$ ). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد در افراد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو، محدودیت کالری مبتنی بر کاهش وزن همراه با تمرین ترکیبی مناسب تر است که برای تعدیل و تنظیم بیومارکرهای التهابی و اختلال عملکرد اندوتلیال در مقایسه با تمرین مقاومتی یا تمرینات هوازی به تنهایی توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین ترکیبی، محدودیت کالری، مارکرهای التهابی، CRP، TNF- $\alpha$  و ICAM-1

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد مبارکه، اصفهان، ایران

\* **نشانی:** اصفهان، خیابان هزارگریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده تربیت بدنی، کد پستی: ۷۳۴۴-۸۱۷۴۶، تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۳۴۲۴۸، نمابر:

۰۳۱-۳۶۶۸۷۵۷۲، پست الکترونیک: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

## مقدمه

در ۲ دهه‌ی گذشته دیابت میلیتوس نوع دو مشکل عمده‌ی بهداشتی حدود ۳۶۶ میلیون نفر در سراسر جهان در سال ۲۰۱۱ بود که پیش‌بینی‌ها حاکی از آن است که به حدود ۵۵۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ برسد [۱]. علل اصلی عوارض و مرگ و میر در افراد دیابتی چاق؛ خطر مقاومت به انسولین، اختلالات انعقادی، دیس لیپیدمی و عوارض قلبی عروقی است [۲] که می‌توان از عوارض قلبی عروقی به اختلال در عملکرد اندوتلیال (سطوح سرمی مولکول چسبان سلولی ICAM-1) و شاخص‌های التهابی ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$  و سطوح پروتئین واکنشگر -C) به عنوان عوامل خطرزا در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو باشد [۳]. یکی از حساس‌ترین نشانگرهای سلولی در زمینه شناسایی روند تشکیل پلاک آترواسکلروزیس در دیواره اندوتلیال عروق، مولکول‌های چسبان سلولی و عروقی است [۴]. همچنین مطالعات نشان می‌دهند رابطه‌ی قوی بین شاخص‌های التهابی (نشانگرهای قلبی عروقی جدید) مانند سطوح پروتئین واکنشگر -C و شیوع بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد [۵]. یکی از راهکارهای مناسب جهت پیشگیری از این اختلالات به‌ویژه در بیماران سالمند مبتلا به دیابت نوع دوم، توجه ویژه به مشارکت در فعالیت‌های ورزشی و محدودیت رژیم غذایی است. براساس گزارش‌های تحقیقاتی، فعالیت ورزشی هوازی ممکن است عملکرد اندوتلیال را در افراد دیابتی غیر وابسته به انسولین را بهبود بخشد [۶]. در همین راستا، برخی مطالعات محدود گزارش کردند که تمرین ترکیبی می‌تواند باعث بهبود در مارکرهای التهابی در مردان و زنان تمرین نکرده، مردان چاق و همچنین در افراد مبتلا به سندرم متابولیک شود، با این حال Libardi و همکاران (۲۰۱۲) [۷] موفق به مشاهده کاهش قابل توجه در مارکرهای التهابی در مردان میانسال غیر فعال نشدند. Atashak و همکاران (۲۰۱۶) [۸] در پژوهشی سازگاری فاکتورهای خطرزای قلبی عروقی به فعالیت ورزشی ترکیبی در مردان میانسال غیرفعال با اضافه وزن را بررسی کردند. آزمودنی‌های گروه تجربی سه روز در هفته تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی انجام دادند، در حالی که گروه کنترل هیچ تمرینی انجام ندادند. یافته‌ها نشان داد ۸ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی باعث کاهش غلظت sICAM-1 و فاکتورهای خطرزای بیماری قلبی

عروقی می‌شود. Ihalainen و همکاران (۲۰۱۸) [۹] در پژوهشی تأثیر تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی بر شاخص‌های التهابی در مردان سالم را بررسی کردند. یافته‌ها نشان داد فعالیت ورزشی باعث کاهش معنی‌داری در سطوح hs-CRP در هر دو گروه مداخله شد. در حالی که  $TNF-\alpha$  تنها در گروهی که تمرینات هوازی و مقاومتی را به‌صورت مجزا در روزهای مختلف انجام می‌دادند کاهش یافت. به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی طولانی مدت باعث کاهش در شاخص‌های التهابی در مردان جوان سالم می‌شود و تداوم بیشتر جلسات تمرینی در ارتباط با اثرات ضد التهابی احتمالاً مؤثرتر است. همچنین به‌نظر می‌رسد کاهش شاخص‌های التهابی با کاهش چربی شکمی مرتبط باشد. بااین‌حال، در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد اثرات ترکیب فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی بر روی این بیومارکرها در افراد مسن مبتلا به دیابت نوع دو وجود دارد و هنوز مشخص نیست که آیا ترکیب فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی برای تغییر بیومارکرهای التهابی پلاسما و اختلال عملکرد اندوتلیال چگونه است؟ به همین منظور، در این مطالعه اثرات یک برنامه تمرینی ترکیبی، سه بار در هفته همراه با رژیم غذایی کاهش وزن بر نشانگرهای پلاسمایی التهابی و اختلالات عملکرد اندوتلیال در بیماران سالمند مبتلا به دیابت نوع دو مورد پژوهش قرار گرفت.

علاوه بر این سایتوکین‌های پیش التهابی مانند  $TNF-\alpha$ ، رهاسازی hsCRP را از کبد تنظیم و سطوح پلاسمایی آن را افزایش می‌دهد [۱۰]. این پروتئین التهابی می‌تواند به گردش خون منتهی شوند و منجر به التهاب مزمن و به‌دنبال آن گسترش مقاومت به انسولین شود [۱۱]. همچنین سطح سرمی hs-CRP، نشانگر التهاب سیستمیک ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال عروقی، با خطر توسعه DCVCCxs همراه است [۱۲]. مطالعات متعددی به‌طور قطع ارتباط بین سطوح hs-CRP و DCVCCxs و همچنین خطر آترواسکلروز را گزارش کرده‌اند [۱۳، ۱۴].

پا سخ التهابی نقش کلیدی در پیشرفت آترواسکلروز و بیماری قلبی-عروقی ایفا می‌کند. علاوه بر  $TNF-\alpha$  و CRP، از حساس‌ترین نشانگرهای سلولی در زمینه شناسایی روند تشکیل پلاک در دیواره اندوتلیال عروقی مولکول‌های چسبان سلولی<sup>۱</sup>،

<sup>1</sup>Intercellular Adhesion Molecule

### نمونه‌ی آماری و نحوه انتخاب

نحوه‌ی انتخاب جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر شامل کلیه بیماران مرد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به انجمن دیابت شهر اصفهان، مراکز سلامتی و مطب‌های خصوصی در سال ۱۳۹۷-۱۳۹۶ بودند، که پس از اعلام فراخوان اولیه برای مراجعه کننده به انجمن دیابت شهر اصفهان، مراکز سلامتی و مطب‌های خصوصی، در آغاز تحقیق تعداد ۶۰ نفر برای حضور در تحقیق حاضر اعلام آمادگی کردند. پس از برگزاری جلسه‌ی هماهنگی و ارایه‌ی توضیحات لازم درباره مراحل تحقیق، مزایای طرح حاضر، زمان بندی همکاری، خطرات احتمالی و ارزیابی‌های ترکیب بدنی و بیوشیمیایی اولیه (دارا بودن گلوکز خون ناشتای ۱۵۰-۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر، سطوح HbA1c بین ۷-۱۰، دامنه‌ی سنی ۸۰-۶۰ سال، عدم مصرف سیگار و عدم داشتن بیماری مزمن)، در نهایت ۴۲ مرد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو (بالای ۶۰ سال) به‌عنوان نمونه انتخاب شدند. پس از پرکردن فرم رضایتنامه توسط این افراد، افراد منتخب پس از هم‌سان سازی براساس سطوح سرمی گلوکز و نمایه‌ی توده‌ی بدنی به‌طور تصادفی در یکی از ۳ گروه ۱-تمرین ترکیبی (CT) (سن:  $63/38 \pm 5/72$ ، وزن:  $87/98 \pm 6/29$ ، BMI:  $28/1 \pm 4/3$ )، ۲- رژیم غذایی کاهش وزن (WLD) (سن:  $62/84 \pm 4/52$ ، وزن:  $83/65 \pm 8/42$ ، BMI:  $28/31 \pm 3/16$ ) و ۳-تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن (CT+WLD) (سن:  $61/78 \pm 4/97$ ، وزن:  $84/16 \pm 6/90$ ، BMI:  $27/80 \pm 1/81$ ) قرار گرفتند.

### روش انجام تحقیق

پس از انتخاب نمونه و تقسیم‌بندی افراد در گروه‌های تحقیق، یک هفته پیش از شروع پروتکل‌های تحقیق، از آزمودنی‌ها خواسته شد در زمان‌بندی مشخص شده از قبل، در ساعت ۸ صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه در آزمایشگاه حاضر شده تا خونگیری مرحله‌ی اول به میزان ۶ سی سی از سرخرگ بازویی به‌عمل آید. پس از نمونه‌گیری خون، به‌منظور ارزیابی و اندازه‌گیری‌های ترکیب بدنی آزمودنی‌ها در محل دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه اصفهان حاضر شده تا اندازه‌گیری‌های قد

E سلکتین ۲، اندوتلین-۳۱، نیتريت (-NO<sub>2</sub>) و نیترات (-NO<sub>3</sub>) است [۱۵]. مولکول چسبان بین سلولی-۱ (ICAM-1) به‌عنوان عضو اصلی از خانواده‌ی بزرگ ایمونوگلوبین‌های موجود در سطح اندوتلیال می‌تواند نشانه‌ی ایجاد و توسعه‌ی تصلب شریانی و یا حتی مشکلات بعدی در ابتلا به بیماری‌های قلبی در نظر گرفته شود. مولکول‌های چسبان سلولی به دو صورت متصل به غشا و محلول وجود دارند و پاسخ لکوسیت‌ها به التهاب را تنظیم می‌کنند. همچنین، به‌عنوان گیرنده‌ای برای سلول‌های ایمنی، به‌ویژه لکوسیت‌ها عمل می‌نمایند [۱۶]. شکل مولکول‌های چسبان سلولی بیانگر بیان ICAM-1 روی سلول‌های اندوتلیال بوده و شاخص بالینی برای بیان التهاب و فعال سازی سلول‌های اندوتلیال عروقی به شمار می‌رود [۱۷]. این پروتئین التهابی می‌تواند وارد گردش خون شده و مشکلاتی همانند مقاومت به انسولین را ایجاد کند. بالارفتن وزن بدن در پی افزایش بافت چربی، به‌ویژه بافت چربی احشایی نیز با افزایش بیان و سطح سایتوکین‌های التهابی و سلول‌های چسبان سلولی همراه است که موجب التهاب مزمن خفیف می‌شود و به تدریج شرایط ترمبوز را تقویت می‌کند [۱۱].

از سوی دیگر، سازوکار سلولی و مولکولی مؤثر بر تغییرات وابسته به تمرینات ورزشی و همچنین رژیم غذایی کاهش وزن می‌تواند تا حدودی وابسته به تغییرات در بیومارکرهای التهابی به‌ویژه در حوزه‌ی بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با دیابت نوع ۲ و سالمندی شامل ICAM-1، CRP و TNF- $\alpha$  باشد که با هدف قرار دادن این مارکرهای التهابی و از سویی دیگر با توجه به نقش ICAM-1، CRP و TNF- $\alpha$  در افراد سالمند و دیابت نوع دو، تغییرات قابل توجه در این نشانگرهای جدید و دقیق، می‌تواند مدارک و مستندات قوی مولکولی و سلولی را برای تجویز تمرینات ترکیبی با و بدون رژیم غذایی کاهش وزن را فراهم کند.

### روش‌ها

روش تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود که با اهداف کاربردی طراحی شده و از لحاظ گردآوری داده‌ها به روش آزمایشی میدانی انجام شد.

<sup>4</sup> Combined Training

<sup>5</sup> Weight Loss Diet

<sup>2</sup>E-selectin

<sup>3</sup>Endothelin-1

ماکزیمم با توجه سن آزمودنی‌ها بود. در ادامه، پس از اتمام اندازه گیری‌های مرحله (شامل: خونگیری، اندازه‌گیری ترکیب بدنی و اندازه گیری اوج اکسیژن مصرفی)، افراد در گروه‌های تحقیق به مدت ۱۲ هفته به اجرای پروتکل‌های تمرین مورد نظر پرداختند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، تمامی اندازه‌گیری‌های به‌عمل آمده در مرحله‌ی اول (پیش‌آزمون) با همان ترتیب و همان شکل در مرحله‌ی دوم (پس‌آزمون) نیز صورت گرفت (طرح کل کارغ شکل ۱).

(قد سنج دیوار، مدل SEGA، ساخت کشور آلمان)، وزن، دور کمر و دور لگن (متر نواری) و برآورد نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI) و نسبت دور کمر به لگن صورت پذیرد. پس از اندازه‌گیری‌های ترکیب بدنی، از آزمون تعدیل شده بروس برای اندازه‌گیری اوج اکسیژن مصرفی با استفاده از نوارگردان و گاز آنالیزور (مدل Treadmill Cosmed t150، ساخت کشور آلمان) صورت پذیرفت. در این پژوهش معیارهای رسیدن به اوج اکسیژن مصرفی مقیاس بورگ، نسبت  $V_{co2}/V_{o2}$  و ضربان قلب



شکل ۱- طرح کلی کار

و برای استراحت بین حرکات ۱/۵-۱ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد یکی از دلایل انتخاب زمان استراحت به لحاظ سوخت حاصل از دستگاه‌های انرژی برای شیفت شدن بیشتر بر روی کالری دریافتی از طریق چرخه‌ی کربس است. حرکات اصلی انجام شده در این پروتکل تمرینی شامل حرکت پرس سینه با دستگاه، زیر بغل سیم کش از جلو (لت از جلو)، جلو پا و پشت پا بود که تمامی حرکات با استفاده از دستگاه انجام گردید. شدت تمرین به تدریج در طول ۴ هفته افزایش یافت که براساس درصدی از یک تکرار بیشینه (IRM) بود. برای این منظور شدت تمرین در ۲ هفته اول با ۶۰-۵۰ درصد IRM آغاز شد و سپس به شدت ۷۵-۶۵ درصد IRM افزایش یافت و تا انتهای پروتکل تمرینی این شدت حفظ شد. برای حفظ و کنترل دقیق شدت

### برنامه‌ی تمرین ترکیبی

برنامه‌ی تمرین ترکیبی ۳ جلسه در هفته و به مدت ۱۲ هفته انجام شد که شامل تمرین هوازی و مقاومتی بود. پروتکل تمرین ترکیبی در هر جلسه شامل ۴ فاز: ۱- فعالیت ورزشی هوازی (۱۵ دقیقه)، ۲- فعالیت ورزشی مقاومتی (۱۵ دقیقه) ۳- فعالیت ورزشی هوازی (۱۵ دقیقه) و فاز ۴- سرد کردن (۱۵ دقیقه) بود. فعالیت ورزشی هوازی شامل دویدن بر روی نوارگردان با شدت ۷۵-۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره بود که با استفاده از ضربان سنج پولار (مدل polar x triner plus، ساخت کشور فنلاند) در طول جلسات تمرین کنترل می‌گردید. برنامه‌ی تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ الی ۶۰ درصد قدرت بیشینه نیز شامل ۲ ست با تعداد ۱۵-۱۰ تکرار بود که برای استراحت بین ست‌ها ۳۰ ثانیه

سرنگ ۱۰ سی سی به عمل آمد. سپس نمونه‌های خونی پس از ۲۰ دقیقه قرارگیری در محیط آزمایشگاه با دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، نمونه‌های سرمی با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه مستخرج شدند. در ادامه برای جدا سازی نمونه‌های سرمی از سلول‌های خونی، از سمپلر استفاده شده و به کرایوتیوب‌های ۱/۵ سی سی انتقال یافتند. سپس نمونه‌های سرمی برای انجام سایر مراحل بیوشیمیایی و آزمایشگاهی در یخچال منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. در روز تحلیل‌های بیوشیمیایی، نمونه‌ها از یخچال خارج شده و پس از قرارگیری در دمای اتاق و رسیدن به دمای اتاق از روش الیزا و از کیت‌های مخصوص به روش درج شده در بروشور کیت استفاده شد. در این تحقیق اندازه‌گیری سطوح سرمی CRP با استفاده از روش ایمونوتوریدومتری با حساسیت بالا با استفاده از کیت‌های تجاری (Bionik, Tehran, Iran) اندازه‌گیری شد. همچنین، سطوح ICAM-1 سرمی با استفاده از کیت‌های تجاری (Glory Science, Del Rio, USA) و TNF- $\alpha$  سرمی نیز با استفاده از کیت الیزا با حساسیت بالا (eBioscience, Vienna, made in Austria) اندازه‌گیری شد. میزان دقت اندازه‌گیری برای متغیرهای بالا به ترتیب ۷/۵٪، ۳/۵٪ و ۶/۲٪ بود.

#### روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای توصیف داده‌های تحقیق از آمار توصیفی و ترسیم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL استفاده گردید. پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک، از آزمون‌های *t* همبسته برای مقایسه درون گروهی و از آزمون کوواریانس (ANCOVA)، برای مقایسه میانگین متغیرهای تحقیق در بین گروه‌های تحقیق استفاده شد و سپس در صورت معنی‌داری برای تعیین تفاوت بین زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. لازم به ذکر است که تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  انجام شد.

#### یافته‌ها

۴۲ مرد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو (بالای ۶۰ سال) در قالب سه گروه مختلف (شامل CT: تمرین ترکیبی (۱۵ نفر)، WLD:

تمرین، هر دو هفته یکبار تست IRM انجام شده و براساس آن شدت تمرین برنامه‌ریزی می‌شد.

#### برنامه‌ی رژیم غذایی جهت کاهش وزن

رژیم غذایی افراد شرکت کننده در مطالعه با استفاده از پرسشنامه‌ی ۲۴ ساعته یادآمده خوراک و استاندارد شده در ۲ روز متوالی در هفته صفر، هفته ۶ و هفته ۱۲ کنترل شد. پس از تکمیل پرسشنامه ۲۴ ساعته یادآمده خوراک، مقدار مواد غذایی مصرفی به گرم در روز تبدیل شد، سپس میزان دریافت درشت مغذی‌ها، ریز مغذی‌ها و انرژی به کمک نرم افزار Dorosti Food Processor (حاوی جداول ترکیب غذایی، FPII، N3 و جدول ترکیبات غذایی ایرانی) محاسبه شد، و به دلیل این که در این نرم افزار، اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار Diet Analysis Plus به آن اضافه و میزان دریافت گروه‌های اصلی هرم غذایی نیز محاسبه شد.

کلیه‌ی برنامه‌های محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن شرکت کنندگان به مدت ۱۲ هفته زیر نظر متخصصین تغذیه انجام شد. برای این منظور، آزمودنی‌ها از یک رژیم غذایی با محدودیت کالری متوسط (شامل تقریباً ۵۵۰۰ کیلوژول در روز و پروتئین بالا برای از دست دادن وزن ۱۴-۸ کیلوگرم) زیر نظر کارشناس تغذیه را پیروی نمودند. به‌طور کلی در طول این مدت هر دو گروه علاوه بر میان وعده‌ها، محتوای مواد مغذی درشت مغذی‌ها در سه وعده غذایی اصلی شامل ۴۰٪ پروتئین، ۲۰٪ چربی و ۴۰٪ کربوهیدرات‌ها بود [۱۵].

#### پروتکل تمرین ترکیبی همراه با رژیم غذایی جهت کاهش

##### وزن

پروتکل تمرین ترکیبی همراه با محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن شامل هر دو پروتکل تمرین ترکیبی و رژیم غذایی بالا بود که آزمودنی‌ها هر دو پروتکل را به مدت ۱۲ هفته اجرا کردند.

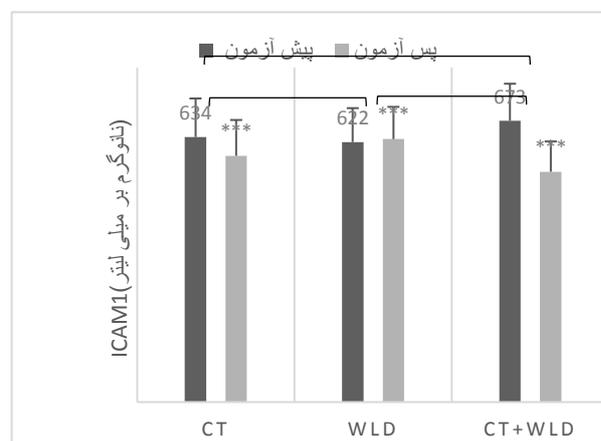
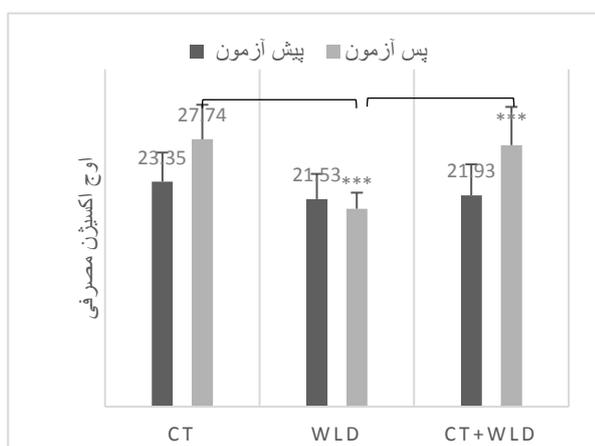
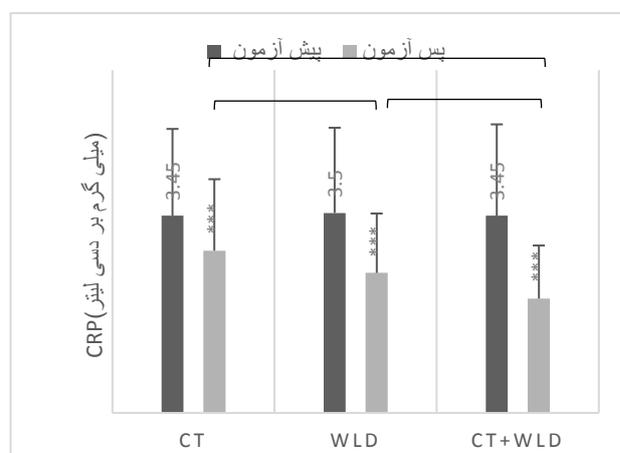
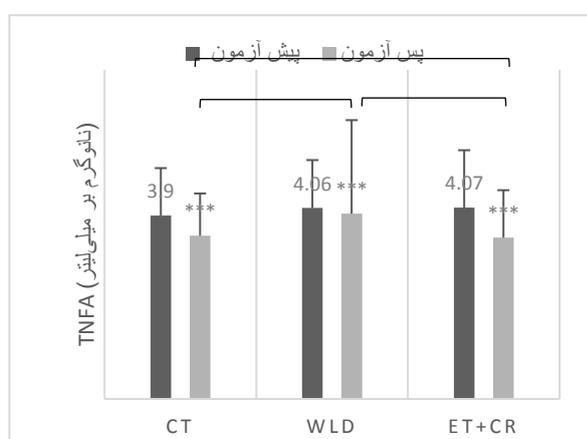
#### اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی

برای اندازه‌گیری سطوح سرمی TNF- $\alpha$ ، CRP و ICAM1 از روش الیزا و با استفاده از کیت‌های مخصوص استفاده شد. برای این منظور، ابتدا خونگیری در دو مرحله‌ی اول (پیش از آزمون) و دوم (پس از آزمون) به مقدار ۶ سی‌سی از سرخرگ بازوئی در



(کویت) به ترتیب ( $F=100/54, P=0/001$ )، ( $F=281/34, P=0/001$ ) و ( $F=1189/10, P=0/001$ ) وجود دارد. مقایسه‌ی میانگین اوج اکسیژن مصرفی در نمودار ۱ بیانگر افزایش قابل توجه در گروه تمرین ترکیبی و رژیم غذایی کاهش وزن همراه با تمرین ترکیبی در مرحله‌ی پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون است ( $P=0/001$ )، در حالی که این تفاوت در گروه رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی معنادار نیست ( $P=0/1$ ). همچنین، نتایج تحلیل کوواریانس نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق در اوج اکسیژن مصرفی با حذف اثر پیش‌آزمون (کویت) وجود دارد ( $F=75/80, P=0/001$ ).

تحقیق در وزن بدن با حذف اثر پیش‌آزمون (کویت) وجود دارد ( $F=45/30, P=0/001$ ). همچنین نتایج آزمون  $t$  همبسته در مورد سطوح  $TNF\alpha$ ,  $CRP$  و  $ICAM1$  پلاسما نشان می‌دهد که هر سه مداخله تمرین ترکیبی، رژیم غذایی کاهش وزن و تمرین ترکیبی به همراه رژیم غذایی کاهش وزن منجر به کاهش قابل توجه سطوح پلاسمایی هر سه متغیر در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون گردیده است ( $P=0/001$ ) و نتایج آزمون ANCOVA برای این متغیرها نشان داد تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق در سطوح  $TNF\alpha, CRP$  و سطوح  $ICAM1$  پلاسما با حذف اثر پیش‌آزمون



#### نمودار ۱- مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مطالعه بین گروه‌ها

\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.05$ ), \*\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.01$ ), \*\*\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.001$ ).

$ICAM1$  پلاسما نشان داد که رژیم غذایی کاهش وزن و رژیم غذایی کاهش وزن همراه با تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه تمرین ترکیبی به تنهایی منجر به کاهش سطوح پلاسمایی  $CRP$ ,

به منظور تعیین تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شده که در نتایج آن در جدول ۴ گزارش شده است. نتایج این آزمون برای سطوح پلاسمایی  $CRP$ ,  $TNF\alpha$  و

ICAM1 و TNF $\alpha$  شد ( $p=0/001$ ). همچنین، مقایسه بین رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی و رژیم غذایی کاهش وزن همراه با تمرین ترکیبی نشان داد رژیم غذایی کاهش وزن با تمرین ترکیبی منجر به کاهش سطوح پلاسمایی CRP، TNF $\alpha$  و ICAM1 نسبت به گروه رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی می‌شود که به ترتیب ( $P=0/007$ )، ( $P=0/001$ ) و ( $P=0/001$ ) در این سطح معنی دار شده است.

جدول ۴- نتایج آزمون بونفرونی مربوط به متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه‌ها	میانگین تفاضل‌ها	خطای معیار	sig
وزن	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	۶/۸۹	۱/۰۸	۰/۰۰۱***
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۱۰/۲۵	۱/۰۹	۰/۰۰۱***
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۳/۶۲	۱/۰۲	۰/۰۰۷**
نمایه‌ی توده‌ی بدنی	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	۲/۳۱	۰/۳۵	۰/۰۰۱***
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۳/۷۲	۰/۳۶	۰/۰۰۱***
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۱/۰۶	۱/۳۵	۰/۰۱*
نسبت دور کمر به لگن	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۰۵۶	۰/۰۱	۰/۰۱*
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۰۶۵	۰/۰۲	۰/۰۰۸**
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۰۰۹	۰/۰۱	۱/۰۰
سطوح CRP پلازما	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۴۳	۰/۰۵	۰/۰۰۱**
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۸۴	۰/۰۶	۰/۰۰۱**
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۴۱	۰/۰۵	۰/۰۰۱**
سطوح TNF $\alpha$ پلازما	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	-۰/۳۲	۰/۰۲	۰/۰۰۱**
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۲۰	۰/۰۲	۰/۰۰۱**
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۰/۵۲	۰/۰۲	۰/۰۰۱**
سطوح ICAM1 پلازما	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	-۱۴/۷۸	۱/۹۶	۰/۰۰۱**
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۷۳/۶۴	۲/۰۱	۰/۰۰۱**
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	۸۸/۴۲	۱/۹۱	۰/۰۰۱**
اوج اکسیژن مصرفی	تمرین ترکیبی - رژیم غذایی کاهش وزن	۵/۴۸	۰/۵۷	۰/۰۰۱**
	تمرین ترکیبی - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	-۰/۷۵	۰/۵۷	۰/۵۹
	رژیم غذایی کاهش وزن - تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن	-۶/۲۴	۰/۵۴	۰/۰۰۱**

\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.05$ ). \*\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.01$ ). \*\*\* تفاوت معنی‌دار ( $P \leq 0.001$ )

## بحث و نتیجه‌گیری

نمایه‌ی توده‌ی بدنی، نسبت دور کمر به لگن و سطوح پلاسمایی CRP در مقایسه با گروه‌های رژیم غذایی و تمرین ترکیبی به تنهایی داشت. همچنین، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ترکیبی با و بدون رژیم غذایی کاهش وزن اثرات بهتری بر کاهش سطوح پلاسمایی TNF- $\alpha$  و ICAM-1 نسبت به گروه رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی دارد. همچنین مقایسه بین گروه‌های تمرینی نشان داد که تمرین ترکیبی با رژیم غذایی

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که هر سه مداخله تمرین ترکیبی، رژیم غذایی به تنهایی و تمرین ترکیبی همراه با رژیم غذایی منجر به کاهش قابل توجه در متغیرهای وزن بدن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی و سطوح سرمی CRP، TNF- $\alpha$  و ICAM-1 در مرحله‌ی پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون گردید. علاوه بر این، نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که استفاده از مداخله رژیم غذایی همراه با تمرین ترکیبی اثرات بیشتری بر کاهش وزن بدن،

زمان تمرین (۱۲ هفته) و خون‌گیری صورت گرفته (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) مطالعه‌ی حاضر از کافی بودن زمان تمرین برای کاهش پروتئین‌های التهابی CRP و TNF- $\alpha$  حمایت می‌کند. به نظر می‌رسد مهم‌ترین تفاوت بین نتایج بین دو مطالعه، می‌تواند به نحوه‌ی ارائه شدت تمرین برگردد؛ به طوری که Colato همکاران (۲۰۱۴) از اصل پیش‌رونده بودن تمرینات استفاده کرده‌اند که منجر به استرس بیشتر در هر جلسه تمرینی شده و در نتیجه باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و گسترش سایتوکین‌های پیش التهابی شده است [۲۰]. با این حال، همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، Miller و همکاران (۲۰۱۷) [۲۱] گزارش کردند که کاهش بیشتری در سطوح TNF- $\alpha$  در ماه ۹ و ۱۲ در گروه تمرین ترکیبی نسبت به گروه رژیم غذایی وجود داشت. به طور کلی شرکت در دوره‌های تمرینی طولانی مدت، مستقل از تغییرات در وزن، می‌تواند باعث کاهش برخی فاکتورهای التهابی بزرگسالان میانسال مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود. نقطه اشتراک دو مطالعه‌ی حاضر را می‌توان بهبود وضعیت التهابی دانست که به نظر می‌رسد این پاسخ‌ها سازوکارهای مختلفی داشته باشند. در حقیقت براساس یافته‌های گزارش شده، کاهش توده‌ی چربی مهم‌ترین عامل در بهبود وضعیت التهابی افراد و به دنبال کاهش مارکرهای پیش التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و CRP می‌باشد. با این حال، کاهش حجم توده‌ی چربی شکم همراه با کاهش نشانگرهای التهابی همراه بود. این نتایج از نقش و اهمیت کاهش توده‌ی چربی احشایی در دستیابی به آثار مفید تمرینات ورزشی حمایت می‌کند. در تأیید نقش بافت چربی در سازگاری به تمرینات ورزشی، مطالعات انجام شده گزارش کرده‌اند که تغییرات سایتوکین‌های التهابی در پاسخ به مداخلات شیوه‌ی زندگی به طور عمده وابسته به تغییرات وزن بدن است [۶]. بنابراین، با توجه به کاهش توده‌ی چربی احشایی (نسبت دور کمر به لگن) در دو مداخله رژیم غذایی مبتنی بر کاهش وزن با و بدون تمرین ترکیبی، می‌توان نتیجه گرفت که بخشی از آثار مفید این دو مداخله بر کاهش مارکرهای التهابی به واسطه تغییرات توده‌ی چربی احشایی باشند.

همچنین، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر از نقش مؤثر رژیم غذایی مبتنی بر کاهش وزن به تنهای و همراه با تمرین ترکیبی بر بهبود مارکرهای التهابی از جمله CRP و TNF- $\alpha$  حمایت می‌کند. مطالعات قبلی انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که

کاهش وزن منجر به کاهش قابل توجه سطوح پلاسمایی TNF- $\alpha$  و ICAM-1 در مقایسه با تمرین ترکیبی به تنهایی شد. سالمندی با کاهش پیش‌رونده توده‌ی عضله‌ی اسکلتی (سارکوپنیا)، قدرت عضلانی و با افزایش توده‌ی چربی بدن همراه است. این کاهش وابسته به سن در توده و قدرت عضلانی باعث کاهش عملکرد و شیوع بیماری‌ها می‌شود [۱۸]. علاوه بر سالمندی، دیابت نوع دو با افزایش از دست دادن سریع‌تر توده و عملکرد عضلانی در افراد مسن همراه است و منجر به افزایش شیوع سارکوپنیا در بین این بیماران می‌شود [۱۹]. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که کاهش توده‌ی عضلانی نه تنها علتی برای دیابت نوع دو است، بلکه می‌تواند نتیجه بروز این بیماری نیز باشد. اگرچه سازوکارهای درگیر در تغییرات ترکیب بدنی به وضوح درک نشده است، با این حال، تغییرات در وضعیت التهابی بدن به واسطه افزایش مارکرهای التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و کاهش مارکرهای ضدالتهابی از جمله IL-15 نقش مهمی در ایجاد وضعیت‌های پاتولوژیک در هر دو گروه سالمندان و بیماران دیابتی نوع دو ایفا می‌کنند و به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل خطرزا برای افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در این دو گروه شناخته می‌شوند. در مقابل به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی و ارائه رژیم‌های غذایی کاهش وزن می‌تواند راهکاری‌های مناسبی برای بهبود وضعیت التهابی در این بیماران باشند. بر این اساس، مهم‌ترین یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هر سه مداخله (رژیم غذایی مبتنی بر کاهش وزن، تمرین ترکیبی و رژیم غذایی به همراه تمرین ترکیبی) اثرات قابل توجهی بر کاهش سطوح پلاسمایی TNF- $\alpha$  و CRP داشتند. در تضاد با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، Colato و همکاران (۲۰۱۴) افزایش در برخی مارکرهای التهابی را در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین موازی (هوازی-مقاومتی) گزارش کردند. در این مطالعه گزارش شده است که مدت زمان بیشتری برای اثر گذاری تمرینات ورزشی بر مارکرهای التهابی لازم است. علاوه بر این، نمونه‌های خونی در مرحله‌ی پس از آزمون ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی جمع‌آوری شده بود که نویسندگان این مطالعه گزارش کردند دلیلی دیگر برای سطوح بالای مارکرهای التهابی می‌تواند به واسطه اثرات حاد آخرین جلسه‌ی تمرینی بر مارکرهای CRP و TNF- $\alpha$  باشد [۲۰]. با این حال، علی‌رغم وجه تشابه یکسان مطالعه‌ی حاضر از نظر نوع تمرینات (هوازی-مقاومتی)، مدت

محدودیت کالری می‌تواند اثرات متضادی بر مارکرهای التهابی داشته باشد، به طوری که اثرات ضدالتهابی رژیم غذایی بر اساس کاهش وزن بر سطوح سرمی CRP، TNF- $\alpha$  و ICAM-1 گزارش شده است [۵]. همچنین، Meydani و همکاران (۲۰۱۶) تغییرات قابل توجهی را در مارکرهای التهابی شامل CRP و TNF- $\alpha$  به دنبال ۱۲ ماه محدودیت کالریک مشاهده کردند؛ اگرچه تمامی مارکرهای التهابی پاسخ مشابهی به محدودیت کالریک نداشتند. این محققان گزارش کردند که احتمالاً به واسطه ویژگی‌های آزمودنی‌های تحقیق (سالم، جوان و عدم چاقی) با مقادیر چربی احشایی پایین دلیلی بر عدم اثر گذاری محدودیت کالریک بر تمامی مارکرهای التهابی است [۲۲]. سازوکار اثرات ضدالتهابی رژیم‌های غذایی مبتنی بر کاهش وزن به خوبی درک نشده است. با این حال، به نظر می‌رسد که کاهش در توده‌ی چربی و کاهش در سایتوکین‌های التهابی مترشح از بافت چربی به‌ویژه لپتین می‌تواند زیربنای آثار مفید محدودیت رژیم غذایی باشد. بنابراین می‌توان در نظر گرفت که کاهش قابل توجه در غلظت CRP و TNF- $\alpha$  در مطالعه‌ی حاضر ممکن به واسطه تغییرات ایجاد شده در سیستم اندوکراینی به واسطه‌ی تنظیم کاهشی مسیرهای حساس به تغذیه باشد که منجر به مهار کردن فعال‌سازی ژن‌های التهابی می‌شود [۲۳، ۲۱].

بنابراین، هر سه مداخله‌ی تمرین ترکیبی با و بدون محدودیت رژیم غذایی و همچنین محدودیت رژیم غذایی به تنهایی می‌توانند منجر به اثرات مفیدی بر بهبود وضعیت التهابی در بیماران سالمند مبتلا به دیابت نوع دو شوند. از این رو، مهم‌ترین یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که محدودیت رژیم غذایی به تنهایی و همراه با تمرین ترکیبی اثرات بهتری و مفیدتری بر سطوح پلاسمایی CRP در مقایسه با گروه تمرین ترکیبی به تنهایی داشت. که این نتایج به نظر می‌رسد به واسطه پاسخ‌های متفاوت تغییرات ترکیب بدنی به‌ویژه نسبت دور کمر به لگن به سه مداخله داشته باشد به طوری که، اثرات رژیم غذایی کاهش وزن به تنهایی و با تمرینات ترکیبی بر کاهش وزن بدن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، نسبت دور کمر به لگن مشهودتر بود. مهم‌تر این که، اثرات تمرین ترکیبی همراه با محدودیت رژیم غذایی نیز بر متغیرهای ترکیب بدنی و همچنین کاهش CRP و TNF- $\alpha$  نیز به طور قابل توجهی نسبت به دو مداخله دیگر بیشتر بود.

اگرچه تفکیک سازوکارهای درگیر در آثار تمرینات ورزشی، محدودیت رژیم غذایی و همچنین ترکیب این دو به وضوح مشکل و پیچیده است، با این حال، به نظر می‌رسد که تمرینات ترکیبی همراه با محدودیت رژیم غذایی وزن به واسطه‌ی اثرات بیشتر بر توده‌ی چربی نقش مؤثرتری در کاهش مارکرهای التهابی داشته باشند. با این حال، باید توجه داشت که اگرچه در مطالعه‌ی حاضر کاهش نسبت دور کمر به لگن (نشان‌دهنده‌ی چاقی مرکزی و چربی احشایی) بدن به دنبال محدودیت رژیم غذایی با و بدون تمرین ترکیبی حاصل شد، اما آثار تمرین ترکیبی به تنهایی بر این متغیر جالب توجه نبود. با این وجود، بهبود در وضعیت التهابی در همه گروه‌ها اتفاق افتاد. بررسی ادبیات پژوهش حاکی از آن است که پاسخ سایتوکین‌های التهابی به فعالیت و تمرینات ورزشی می‌تواند متفاوت باشد. سایتوکین‌های التهابی توسط سلول‌های مختلفی از جمله نوتروفیل، ماکروفاژهای فعال و همچنین سلول‌های عضلانی ترشح می‌شوند [۲۴]. مهم‌تر این که، به نظر می‌رسد پاسخ مارکرهای التهابی وابسته به سن، سطح آمادگی و شرایط پاتولوژیک مانند چاقی و دیابت است. با توجه به مطالعه مارتین، گارسیا و همکاران (۲۰۱۱) مقادیر پایه فاکتورهای التهابی نقش مهمی در پاسخ به تمرینات ورزشی دارند، به طوری که مقادیر پایه کمتر منجر به عدم تغییرات به دنبال تمرینات ورزشی می‌شود [۲۵]. بنابراین، به نظر می‌رسد که تمرین ترکیبی در مطالعه‌ی حاضر منجر به بهبود وضعیت التهابی (سطوح بالاتر CRP و TNF- $\alpha$  حالت پایه) ناشی از افزایش سن و دیابت نوع دو می‌شود و احتمالاً یکی از دلایل اصلی در پاسخ‌های متفاوت دو مارکر التهابی به تمرینات ورزشی ناشی از سطوح پایه متفاوت آنها در آزمودنی‌های مختلف باشد. همچنین، Lopes و همکاران نیز گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بدون محدودیت کالریک نیز منجر به کاهش قابل توجه مارکرهای التهابی از جمله IL-6، TNF- $\alpha$ ، لپتین و CRP می‌شود [۲۶]. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که تمرین ترکیبی نسبت به تمرین مقاومتی و هوازی به تنهایی نقش مؤثرتری در بهبود مارکرهای التهابی داشته باشد که توسط مطالعه Dâmaso و همکاران (۲۰۱۴) مورد تأیید قرار گرفته است [۲۷]. آنها در تحقیق گزارش کردند تمرینات ترکیبی منجر به اثرات بیشتری بر بهبود ترکیب بدنی و کاهش توده‌ی چربی احشایی می‌شود. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که کاهش

مطالعات بیشتر به منظور درک نقش بافت چربی و عضلانی از طریق تأثیر سایتوکین‌ها بر تولید CRP کبدی و سطوح سرمی TNF- $\alpha$  ضروری به نظر می‌رسد.

مهم‌ترین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هر ۳ مداخله تمرین ترکیبی، محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن و ترکیب این دو مداخله نقش مؤثری در کاهش سطوح پلاسمایی ICAM-1 به عنوان مارکر التهابی عروقی دارند. مهم‌ترین آثار تمرینات ترکیبی با محدودیت رژیم غذایی به طور قابل توجهی نسبت به دو روش دیگر مشهودتر بود. بخشی از عوامل خطرزای قلبی عروقی، مارکرهای سنتی شامل نیمرخ لیپیدی است. درحالی‌که در سال‌های اخیر توجه زیادی به مارکرهای التهابی و مولکول‌ها چسبان به عنوان پیشگویی‌کننده دقیق‌تری از بیماری‌های قلبی عروقی شده است. از سوی دیگر، تمرینات ورزشی منظم و رژیم‌های غذایی کاهش وزن به عنوان راهکار مؤثر و مناسب برای کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و نیز به عنوان راهکار درمانی مناسب غیر دارویی برای کاهش عوارض و خطرات بیماری قلبی عروقی در افراد با خطر بالای ابتلا به این بیماری از جمله جمعیت سالمندی و بیماران دیابت نوع دو معرفی شده‌اند. در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر ICAM-1، همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر، Soori و همکاران (۲۰۱۷) و مرادی و همکاران (۱۳۹۰) کاهش معنی‌دار سطوح ICAM-1 را پس از هشت هفته تمرین هوازی منظم به ترتیب در زنان چاق کم تحرک و مردان سالمند گزارش کردند [۲۹، ۳۴]. التهاب سیستمیک مزمن نقش مهمی در توسعه‌ی بیماری‌های قلبی عروقی ایفا می‌کند و نیز در تغییرات ICAM-1 با تمرین ورزشی مؤثر باشد. در این رابطه Many و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر تمرین استقامتی، سن و اثر متقابلشان بر سایتوکین‌های التهابی پرداختند. سطوح مولکول‌های چسبانی سلولی در مردان مسن غیرفعال نسبت به مردان جوان غیرفعال ۴۰ درصد بیشتر بود درحالی‌که تفاوتی بین مردان مسن تمرین کرده با مردان جوان تمرین کرده وجود نداشت که نشان دهنده‌ی از نقش مؤثر تمرین استقامتی در بهبود افزایش سطوح ICAM-1 ناشی از سن است [۳۰]. آنچه که کاملاً مشخص است، بررسی تغییرات ICAM-1 در پاسخ به تمرینات هوازی و استقامتی است که کمتر آثار تمرینات ترکیبی مورد توجه قرار گرفته است. همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، Soori و همکاران (۲۰۱۷) کاهش در

وزن بدن از طریق هر نوع مداخله‌ای می‌تواند منجر به بهبود وضعیت التهابی در بیماران دیابتی نوع دو شود. با این حال یافته‌های مطالعه‌ی حاضر از نقش مؤثرتر تمرین ترکیبی به همراه محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن حمایت می‌کند.

به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که علی‌رغم تفاوت‌های مشاهده شده در نتایج مارکرهای التهابی به سود اثرات بیشتر تمرین ترکیبی به همراه محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن نسبت به این مداخله دیگر، به نظر می‌رسد که کاهش CRP به واسطه اثرات کاهش تولید سایتوکین‌های بافت چربی، عضله و سلول‌های تک‌هسته‌ای و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت به انسولین اصل شده است [۲۷]. با توجه به این که هر سه مداخله منجر به کاهش درصد چربی شده‌اند و از آنجایی‌که بافت چربی یکی از منابع اصلی تولید IL-6 است، با کاهش بافت چربی سطح سرمی این سایتوکین نیز افت می‌کند. کاهش در سطوح IL-6 موجب تضعیف مسیرهای تولید CRP می‌شود [۲۸]. از سوی دیگر، رهایش تولید IL-6 و TNF $\alpha$  از بافت چربی از طریق تحریک سمپاتیکی افزایش می‌یابد و با توجه به این که براساس پیشینه موجود هر ۳ مداخله منجر به تنظیم کاهش تحریک سمپاتیکی می‌شود، احتمال می‌رود که باعث کاهش تولید TNF- $\alpha$  که محرک اصلی برای تولید IL-6 می‌باشد، گردد، در نتیجه CRP سرمی به دلیل کاهش IL-6، کاهش یابد [۲۲]. بنابراین، اگرچه، غلظت CRP به طور عمده توسط عوامل ژنتیکی تعیین می‌شود ولی چاقی مرکزی نیز تعیین کننده‌ی اصلی سطح CRP است [۲۱]. به نظر می‌رسد که کاهش وزن بدن و به طور عمده درصد چربی در نتیجه اعمال هر سه مداخله به صورت مستقیم و غیرمستقیم باعث بهبود وضعیت التهابی در بیماران با سالمند مبتلا به دیابت نوع دو شده باشند. مسیر مستقیم در نتیجه کاهش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی از بافت چربی و سیستم ایمنی و افزایش تولید میانجی‌های ضدالتهابی از بافت چربی و مسیر غیرمستقیم از طریق کاهش وزن ناشی از این مداخله‌ها به صورت غیرمستقیم از طریق کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی با اثر بر کبد منجر به کاهش تولید CRP شود که در نهایت با کاهش وضعیت التهابی در این بیماران گردد. علی‌رغم نقش مؤثر هر سه مداخله و همچنین نقش بارزتر تمرین ترکیبی به همراه رژیم غذایی کاهش وزن در کاهش سطوح CRP و TNF- $\alpha$  به عنوان مارکرهای التهابی، انجام

رژیم غذایی جهت کاهش وزن ممکن است به واسطه تغییرات لقاء شده در سطح نسخه برداری مولکول‌های چسبان به واسطه اثرات نیتریک اکساید در نتیجه فشار برشی فعالیت ورزشی باشد [۳۲]. همچنین، قبل نیز گزارش شده است که تمرین ورزشی ممکن است اثرات مطلوبی از طریق کاهش آگونیست‌های سنتز موکول‌های چسبان سلول در بافت چربی ایفا کند [۳۳].

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، با توجه به افزایش شیوع دیابت نوع دو به‌ویژه در جمعیت سالمند، به‌نظر می‌رسد ارائه راهکارهای درمانی و کمک درمانی برای این گروه اهمیت ویژه‌ای داشته باشد. علی‌رغم محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر از جمله عدم اندازه‌گیری دقیق توده‌ی چربی احشایی و همچنین عدم اندازه‌گیری سایتوکین‌های ضدالتهابی از جمله IL-15، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هر سه مداخله تمرین ترکیبی، محدودیت رژیم غذایی و تمرین ترکیبی به همراه رژیم غذایی منجر به تغییرات قابل توجهی در بهبود ترکیب بدنی، مارکرهای التهابی و همچنین عوامل خطرزای قلبی عروقی جدید از جمله ICAM-1 می‌شوند. با این حال، به‌نظر می‌رسد که استفاده همزمان از تمرین ترکیبی و محدودیت رژیم غذایی جهت کاهش وزن می‌تواند اثرات هم‌افزایی داشته باشند و منجر به اثرات مطلوب‌تری در تمامی متغیرهای ترکیب بدنی و فاکتورهای التهابی شوند.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی مصوب دوره‌ی کارشناسی ارشد آقای حامد کسرای با راهنمایی دکتر مهدی کارگرفرد استاد دانشگاه اصفهان است و تمامی داده‌های آن برگرفته از آن بوده و تمامی حقوق آن برای دانشگاه اصفهان محفوظ است. بنابراین، پژوهشگران از حمایت‌های مالی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اصفهان، گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، زحمات کلیه‌ی مسئولین و آزمودنی‌های شرکت‌کننده در تحقیق که پژوهشگران را در انجام این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

سطوح ICAM-1 را به‌دنبال هر سه نوع تمرین استقامتی، مقاومتی و همچنین ترکیبی گزارش کردند [۲۹]. در ارتباط با آثار تمرینات ورزشی به همراه محدودیت رژیم غذایی مطالعات محدودتری وجود دارد. در همین رابطه، Miller و همکاران آثار تمرین مقاومتی پیش‌رونده به همراه کاهش وزن را با کاهش وزن به‌تنهایی بر مارکرهای التهابی و همچنین ICAM-1 در مردان سالمند دیابتی نوع بررسی کردند که نتایج این مطالعه نشان داد که هیچ یک از دو مداخله منجر تغییرات قابل‌توجه در سطوح مارکرهای التهابی از جمله ICAM-1 نشد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همخوانی نداشت [۲۱]. اگرچه درک سازوکار پاسخ‌های متفاوت ICAM-1 به مداخلات مختلف به‌وضوح قابل‌درک نیست، با این حال باید توجه داشت که در مطالعه‌ی حاضر هیچ یک از مارکرهای التهابی دیگر نیز تحت تأثیر قرار نگرفته بودند. همان‌طور که قبل نیز به آن پرداخته شد، حالت پیش‌رونده بودن تمرینات ورزشی می‌تواند مانع از بهبود وضعیت التهابی و حتی گسترش مارکرهای التهابی در بیماران دیابتی نوع دو باشد [۲۲]. مهم‌تر این که تفاوت بین نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مطالعه‌ی مذکور می‌تواند به دلیل پاسخ‌های متفاوت مارکرهای التهابی از جمله TNF- $\alpha$  باشد که نقش مؤثری در تغییرات ICAM-1 دارد. بنابراین، می‌توان از مقایسه دو مطالعه نتیجه گرفت که کاهش وزن به تنهایی نمی‌تواند نقش مؤثری در تغییرات ICAM-1 حداقل در افراد وضعیت پاتولوژیک مانند دیابتی نوع دو و سالمندی داشته باشد. بنابراین می‌توان انتظار داشت کاهش توده‌ی چربی و وزن بدن به‌واسطه اثرات تمرینات ترکیبی با و بدون رژیم غذایی کاهش وزن می‌تواند نقش مؤثری در کاهش ICAM-1 ایفا کند. مهم‌تری اینکه، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که علاوه بر کاهش وزن بدن، تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی با رژیم غذایی کاهش وزن با بهبود وضعیت التهابی از طریق کاهش TNF- $\alpha$  و CRP پلاسمایی نیز همراه بود که می‌تواند دلایل قوی برای کاهش ICAM-1 را در مردان سالمند دیابتی نوع دو فراهم کنند. از طرفی دیگر، در شرایط پاتولوژیکی مانند دیابت نوع دو که با افزایش سطوح مولکول‌های چسبان همراه است، فعالیت ورزشی می‌تواند التهاب ناشی از چسبندگی لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها به اندوتلیال را کاهش دهد و منجر به توسعه عملکرد اندوتلیال شود [۳۱]. بنابراین، اثرات مثبت تمرین ترکیبی با و بدون محدودیت

## مآخذ

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007;24(5):451-63.
2. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kuzuya N, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984;26(1):44-9.
3. Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *International journal of endocrinology* 2012;2012.
4. Bjørnholt JV, Erikssen G, Liestøl K, Jervell J, Thaulow E, Erikssen J. Type 2 diabetes and maternal family history: an impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low-risk individuals? Results from 22.5 years of follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes care* 2000;23(9):1255-9.
5. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007;14(6):837-43.
6. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England journal of medicine* 2001;345(11):790-7.
7. Libardi CA, De GS, Cavaglieri CR, Madruga VA, Chacon-Mikahil M. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. *Medicine and science in sports and exercise* 2012;44(1):50-6.
8. Atashak S, Stannard SR, Azizbeigi K. Cardiovascular risk factors adaptation to concurrent training in overweight sedentary middle-aged men. *J Sports Med Phys Fitness* 2016;56(56):624-30.
9. 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. *Scandinavian Journal of medicine & science in sports* 2018;28(1):40-7.
10. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology* 2005; 98(4):1154-62.
11. Jackson AA, Phillips G, McClelland I, Jahoor F. Synthesis of hepatic secretory proteins in normal adults consuming a diet marginally adequate in protein. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001;281(5):G1179-G87.
12. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine* 2008;264(4):295-314.
13. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693-700.
14. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001;286(3):327-34.
15. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010 Jul;49(7):1215-28.
16. McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Current opinion in immunology* 2007;19(6):633-9.
17. Tobin BW, Leeper-Woodford SK, Hashemi BB, Smith SM, Sams CF. Altered TNF-alpha, glucose, insulin, and amino acids in islets of Langerhans cultured in a microgravity model system. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001;280(1):E92-102.
18. Emadi R, Keshavarz S, Rouzbahani R, Mardani I. The Effects of 12 Weeks of Caloric Restriction with and without Aerobic Exercise Training on Peroxidant and Antioxidants Indicators in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(322): 100-13.
19. Malkawi A. The effectiveness of physical activity in preventing type 2 diabetes in high risk individuals using well-structured interventions: a systematic review. *Journal of Diabetology* 2012;2(1):1-18.
20. 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(2):55-61.
21. Miller EG, Sethi P, Nowson CA, Dunstan DW, Daly RM. Effects of progressive resistance training and weight loss versus weight loss alone on inflammatory and endothelial biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *European Journal of applied physiology*. 2017; 117(8):1669-78.
22. Meydani SN, Das SK, Pieper CF, Lewis MR, Klein S, Dixit VD, et al. Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging (Albany NY)* 2016;8(7):1416.
23. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001;33(6 Suppl):S495-501; discussion S28-9.
24. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009;298(1):E59-E67.
25. Martin-Cordero L, Garcia JJ, Hinchado MD, Bote E, Manso R, Ortega E. Habitual physical exercise improves macrophage IL-6 and TNF-alpha

- deregulated release in the obese zucker rat model of the metabolic syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2011;18(2):123-30. PubMed PMID: 21116112. Epub 2010/12/01. eng.
26. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *Journal of sports sciences* 2016; 34(20):1902-12.
  27. Dâmaso AR, da Silveira Campos RM, Caranti DA, de Piano A, Fisberg M, Foschini D, et al. Aerobic plus resistance training was more effective in improving the visceral adiposity, metabolic profile and inflammatory markers than aerobic training in obese adolescents. *Journal of sports sciences* 2014;32(15):1435-45.
  28. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1999;159(16):1873-80.
  29. Soori R, Rezaeian N, Khosravi N, Ahmadizad S, Taleghani H, Jourkesh M, et al. Effects of water-based endurance training, resistance training, and combined water and resistance training programs on visfatin and ICAM-1 levels in sedentary obese women. *Science & Sports* 2017;32(3):144-51.
  30. Many GM, Jenkins NT, Witkowski S, Damsker JM, Hagberg J. The effects of aerobic training and age on plasma sICAM-1. *International Journal of Sports Medicine*. 2013;34(03):253-7.
  31. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, et al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2011;353(1-2):305-13.
  32. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes care* 2009; 32 (suppl 2):S362-S7.
  33. Tsukinoki R, Morimoto K, Nakayama K. Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men. *Lipids in Health and Disease* 2005;4(1):27.

۳۴. مرادی عا، مقرنسی م، رحیمی ا. اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر مولکول چسبان بین سلولی (عامل التهاب عروقی) و نیمرخ لیپیدی مردان سالمند. مجله دانشکده پزشکی اصفهان.

## THE EFFECTS OF COMBINED EXERCISE WITH AND WITHOUT DIET ON PLASMA INFLAMMATORY BIOMARKERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Hamed Kasraei<sup>1</sup>, Mehdi Kargarfard<sup>\*1</sup>, Parvaneh Nazar Ali<sup>2</sup>, Hadi Nobari<sup>1</sup>, Atefeh Zare<sup>3</sup>

1. Department of Exercise Physiology, University of Isfahan, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Alzahra University, Tehran, Iran

3. Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Mobarakeh, Isfahan, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Inflammation plays an important role in the incidence and development of metabolic disorders and exercises along with dietary restrictions for weight loss. It has beneficial effects on reducing inflammatory markers, especially in type 2 diabetes. The purpose of this study was to evaluate the effect of combined exercise (resistance-aerobic) with and without diet restriction on weight loss on some inflammatory markers (CRP, TNF- $\alpha$  and ICAM-1) in elderly men with type 2 diabetes.

**Methods:** 42 elderly men with type 2 diabetes (age:  $67.6 \pm 2.2$ , weight:  $85.2 \pm 7.4$ , BMI:  $28.2 \pm 0.2$ ) after homogenization based on serum levels Glucose and mass index were randomly assigned to one of 3 groups: Combined exercise (15), combined exercise with weight loss diet (14), and weight loss diet alone (n = 13). The combined exercise program included aerobic training with 50-70 percent of reserved heartrate and resistance training included chest press, cable pull-down, machine leg extention and machine lying leg curl on 3 sessions per week for 12 weeks.

**Results:** After 12 weeks of intervention, there was a significant decrease in serum inflammatory markers levels (CRP, ICAM-1 and TNF- $\alpha$ ) in the post-test compared to the pre-test in all three groups ( $P < 0.001$ ). However, bonferroni post-hoc analysis showed that combined exercise with diet compared to combined exercise and dietary restriction alone had more effects on reducing CRP, ICAM-1 and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ). In addition, reduction of ICAM-1 ( $P < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) after combined exercise compared to dietary restriction and CRP reduction after dietary restriction than combined exercise was significantly higher ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** It suggested that in elderly type 2 diabetic patients, caloric restriction-induced weight loss with combine exercise is more appropriate for modulating of endothelial biomarkers and Inflammation dysfunctional levels than resisted exercise training or aerobic training alone.

**Keywords:** Combined Exercise, Caloric Restriction, Inflammatory Markers, CRP, TNF-A And ICAM-1

\*Hezar Jerib Street, University of Isfahan, P.O. Box 81746-7344, Ph: +98 31 37934248, Fax: +98 31 36687572, Email: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir