

Responses of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β) and insulin resistance to a long time aerobic activity in middle-aged smokers

Hamid Reza Geraeli¹, Saqqa Farajtabar Behrestaq^{2*}, Babisan Askari²

¹MA of Physical Education, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

²Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Received: 25 December 2022; Accepted: 10 February 2023

Abstract

Background and Purpose: Solutions such as exercise interventions will be able to reduce blood glucose levels and improve the inflammatory profile in the presence of continued smoking. The present study was conducted with the aim of the response of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β) and insulin resistance to a long-term aerobic activity in middle-aged smokers.

Material and Methods: In this semi experimental study, the study sample consisted of 28 middle-aged men (30 to 45 years old) smokers who participated in the present study in an available manner. The experimental group then participated in an endurance training program three sessions per week for 8 weeks. 48 hours after the last training session, blood samples were taken again to measure the dependent variables as well as anthropometric indices (post-test) and were compared by independent and dependent t-tests.

Results: 8 weeks of aerobic training with 3 sessions per week improved the determinants of type 2 diabetes and IL-1 β levels in middle-aged male smokers.

Conclusion: 8 weeks of aerobic exercise 3 sessions per week is associated with improved determinants of type 2 diabetes and IL-1 β levels in middle-aged male smokers. However, serum IL-6 levels did not change significantly in response to aerobic exercise.

Keywords: Insulin Resistance, Aerobic Exercise, Proinflammatory Cytokines, Middle-aged Smokers.

 [20.1001.1.27834603.1401.2.2.10.0](https://doi.org/10.27834603.1401.2.2.10.0)

* **Corresponding author:** Saqqa Farajtabar Behrestaq, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Tel: (011)42155062, **Fax:** (011)42155229. **E-mail:** farajtabarp@yahoo.com, **ORCID:** 0000-0003-1234-0187

Mobile: 09113277367

پاسخ سایتوکین‌های پیش التهابی (IL-6, IL-1β) و مقاومت انسولین به یک فعالیت هوازی طولانی مدت در افراد سیگاری میانسال

حمیدرضا گرائلی^۱، سقا فرج تبار بهرستاق^{۲*}، بابی سان عسکری^۲

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد تربیت بدنی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.
^۲ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۴؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: راهکارهایی نظیر مداخلات ورزشی قادر به کاهش سطوح گلوکز خون و بهبود نیمرخ التهابی در حضور تداوم مصرف سیگار خواهد بود. مطالعه حاضر با هدف پاسخ سایتوکین‌های پیش التهابی (IL-6, IL-1β) و مقاومت انسولین به یک فعالیت هوازی طولانی مدت در افراد سیگاری میانسال انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی، نمونه مورد مطالعه شامل ۲۸ مرد میانسال (۳۰ تا ۴۵ سال) سیگاری هستند که به شیوه در دسترس در مطالعه حاضر شرکت نموده‌اند. افراد مورد مطالعه به شیوه تصادفی به گروه تجربی و کنترل (عدم شرکت در فعالیت ورزشی) تقسیم شدند. سپس گروه تجربی در یک برنامه تمرینات استقامتی به تعداد سه جلسه در هفته برای مدت ۸ هفته شرکت نمودند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌گیری خون جهت اندازه‌گیری متغیرهای وابسته و همچنین شاخص‌های آنتروپومتریکی مجدداً از افراد مورد مطالعه به عمل آمد و توسط آزمون‌های آماری تی مستقل و وابسته با یکدیگر مقایسه شدند.

نتایج: تمرینات هوازی به کاهش معنی‌دار هر یک از شاخص‌های آنتروپومتریکی، سطوح IL-1β سرم، گلوکز ناشتا، مقاومت انسولین و انسولین سرم در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل منجر شد. سطوح IL-6 سرم بواسطه تمرینات هوازی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری پیدا نکرد.

نتیجه‌گیری: ۸ هفته تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه در هفته باعث بهبود تعیین کننده‌های دیابت نوع ۲ و سطوح IL-1β در مردان میانسال سیگاری شد.

کلید واژه‌ها: مقاومت به انسولین، تمرین هوازی، سایتوکین‌های پیش التهابی، افراد سیگاری میانسال.

 20.1001.1.27834603.1401.2.2.10.0

* نویسنده مسئول: سقا فرج تبار بهرستاق، استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

پست الکترونیکی: farajtabarp@yahoo.com موبایل: ۰۹۱۱۳۲۷۷۳۶۷ تلفن: ۰۱۱-۴۲۱۵۵۰۶۲ دورنگار: ۰۱۱-۴۲۱۵۵۲۲۹

مقدمه

مشخص شده است که سیگاری‌ها بیشتر از افراد غیرسیگاری در معرض شیوع دیابت هستند، همچنین ارتباط نزدیکی بین مصرف سیگار و سندرم متابولیک مشاهده شده است (۱). مصرف سیگار سنتز و رهایی میانجی‌های التهابی را از سلول‌های مترشحه آنها افزایش می‌دهد و به شیوع بیماری‌های التهابی منجر می‌شود (۲).

سایتوکین‌ها ترکیباتی پروتئینی یا گلیکوپروتئینی هستند که در ایجاد التهاب و تنظیم آن نقش مهمی را ایفا می‌کنند. دو گروه از این ترکیبات، سایتوکین‌های پیش التهابی و سایتوکین‌های ضدالتهابی هستند که برای حفظ حالت پایدار بدن بسیار مهم است. اینترلوکین ۶ یکی از سایتوکین‌های التهابی است و افزایش غلظت آن در گردش خون به کاهش حجم عضله و کاهش تحرک عضلات منجر می‌شود (۳). مطالعات متعددی از نقش التهاب در اتیولوژی دیابت و افزایش^۱ IL-6 و CRP^۲ در اشخاص دارای سندرم مقاومت انسولین حمایت نموده‌اند (۴). شواهد اپیدمیولوژیکی از نقش افزایش IL-6 به عنوان یک مارکر التهابی در پاتوژنز نارسایی قلبی مزمن حکایت دارند (۵). علیرغم تغییرات یا اختلال سطوح IL-6 بواسطه چاقی یا بیماری‌های التهابی مزمن، سطوح سیستمیک این سایتوکین التهابی بواسطه مصرف سیگار نیز چه در افراد سالم سیگاری و چه در بیماران سیگاری متاثر می‌شود. مطالعات روی افراد سالمند سیگاری نشان داده است که سطوح سرمی IL-6 در این افراد به مراتب بالاتر از افراد غیرسیگاری هم‌تایشان است (۶).

همانند سایر سایتوکین‌ها، اینترلوکین یک نیز در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و التهابی سهیم هستند. این سایتوکین التهابی در قالب دو فرم اینترلوکین ۱ آلفا (IL-1 α) و اینترلوکین ۱ بتا (IL-1 β) وجود دارد. در این میان اینترلوکین یک بتا یک سایتوکین پیش التهابی است که نقش مهمی را در ارتباط با التهاب بازی می‌کند. با این وجود، مکانیسم‌های عملکردی دقیق آنها تحت شرایط طبیعی و همچنین در حضور بیماری‌ها هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند (۷). IL-1 β به عنوان تنظیم کننده پاسخ‌های التهابی بدن شناخته شده و نقش مهمی را در ارتباط بین چاقی و بیماری‌های التهابی نظیر دیابت، سندرم متابولیک، آترواسکلروز و نارسایی قلبی مزمن بازی می‌کند (۸). در همین راستا، IL-1 β یک سایتوکین شناخته شده بین پروتئین‌های تنظیم کننده پاسخ‌های فیزیولوژیکی سلول است و بواسطه ویژگی‌های التهابی خود به ایجاد مقاومت انسولینی و یک واسطه قوی برای افزایش آن معرفی شده است (۹).

سطوح بالای IL-1 β با التهاب ریه‌ها، تخریب کلاسیک تارهای حبابچه‌های تنفسی، فیبروز یا انسداد دیواره مسیرهای تنفسی و تجمع لنفوسیت‌ها در مسیرهای تنفسی بیماران تنفسی بویژه در بیماران تنفسی و آنهایی که از مصرف دخانیات بهره می‌برند، منجر می‌شود. برخی منابع علمی نیز سطوح بالاتر آن را در افراد سیگاری نسبت به غیر سیگاری‌ها گزارش نموده‌اند (۱۰). افزایش سطوح سیستمیک IL-1 β همراه با TNF- α بواسطه مهار عملکرد انسولین زمینه را جهت ایجاد مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ فراهم می‌کند. از این رو، کاهش سطوح آن بواسطه برخی مداخله‌های درونی یا بیرونی نظیر کنترل رژیم غذایی یا اعمال برنامه‌های تمرینی زمینه را جهت کاهش مقاومت انسولین یا کاهش شدت دیابت نوع ۲ فراهم می‌نماید (۱۱).

¹ . Interleukin 6

² . C-Reactive Protein

³ . Tumor necrosis factor alpha

برخی منابع علمی اظهار می‌دارند که سیگاری‌ها از سطوح بالاتر سیتوکین‌های التهابی بویژه IL-6 نسبت به افراد غیرسیگاری برخوردارند (۱۲). اما با استناد به برخی یافته‌های علمی، ترک سیگار بهبود این ناهنجاری‌ها را به همراه دارد (۱۳). سطوح بالاتر IL-1 β به عنوان یکی از دیگر از سایتوکین‌های پیش التهابی در افراد سیگاری نسبت به غیر سیگاری‌ها توسط برخی محققان حمایت شده است (۱۴). علاوه بر این، برخی مطالعات اخیر نیز اظهار نموده‌اند که سیگاری‌ها از سطوح بالاتر گلوکز، انسولین و مقاومت انسولین نسبت به افراد غیرسیگاری برخوردارند (۱۵). همچنین در برخی مطالعات، ارتباط معکوسی بین مصرف کوتاه مدت سیگار و حساسیت انسولین مشاهده شده است (۱۶).

علاوه بر این، نقش ورزش در کاهش سطوح سیستمیک سیتوکین‌های التهابی بارها مطالعه شده است و برنامه‌های تمرینی بسته به شدت و مدت دوره تمرینی، سطوح این مارکرهای التهابی یا ضد التهابی و همچنین سایر ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی را به طور متفاوت متاثر نموده‌اند (۱۷). اما مطالعات در خصوص پاسخ سایتوکین‌های التهابی به فعالیت ورزشی در افراد سیگاری کمتر به چشم می‌خورد. از طرفی، نقش این میانجی‌های التهابی بر مقاومت انسولین در جمعیت‌های سیگاری بارها گزارش شده است.

مصرف طولانی مدت سیگار با افزایش بیومارکرهای التهابی نظیر IL-6 و IL-1 β ، فیبرینوژن و همچنین افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون همراه است. بیماری‌های قلبی-عروقی و برخی بیماری‌های تنفسی، سرطان بویژه سرطان ریه از پیامدهای عمده مصرف تنباکو هستند (۱۸). سلول‌های التهابی فعال، میانجی‌های التهابی متعددی را در پاسخ به مصرف سیگار سنتز و ترشح می‌کنند که سایتوکین‌های التهابی از مهمترین آنها هستند. یک رابطه قوی بین مصرف سیگار و سایتوکین‌های التهابی گزارش شده است (۱۹). در یک مطالعه دیگر روی افراد سالمند مشخص شد که سطوح IL-6 در افراد سیگاری به مراتب بالاتر از افراد غیر سیگاری است (۲۰). مشخص شده است که افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی در پاسخ به مصرف سیگار با اختلال در عملکرد اندوتلیال همراه است (۱۴). از طرفی، مشخص شده است که افزایش سطوح IL-1 β با آسیب مجاری تنفسی در افراد سیگاری همراه است (۲۱). برخی مطالعات دیگر نیز افزایش گلبول‌های سفید خون و IL-6 (۲۰) را در افراد سیگاری نسبت به غیرسیگاری‌ها گزارش نموده‌اند. از طرفی، افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است (۲۲). در مطالعه دیگری مشخص شد که افزایش سطوح این سیتوکین‌های التهابی نه تنها شیوع بیماری‌های قلبی عروقی را باعث می‌شود بلکه دارای اثر مستقیم روی آترواسکلروسیز و اختلال عملکرد اندوتلیال است (۲۳). همچنین افزایش سطوح برخی سیتوکین‌های التهابی نظیر CRP به طور مستقیم به افزایش ترشح IL-6 منجر می‌شود (۲۴). یک مطالعه اخیر نشان داد که میانگین سطوح IL-6 در سیگاری تقریباً ۴۷ درصد بالاتر از غیر سیگاری‌هاست. همچنین سطوح IL-6 حتی در افرادی که در معرض دود سیگار هستند به میزان معنی داری بالاتر از افراد غیرسیگاری است (۲۵).

بر خلاف یافته‌های مذکور، برخی مطالعات دیگر تفاوت معنی‌داری را سطوح سیتوکین‌های التهابی بین سیگاری‌ها و غیر سیگاری‌ها مشاهده نمودند (۲۶). اثر تحریکی مصرف سیگار بر ایجاد مقاومت انسولین توسط برخی مطالعات دیگر نیز حمایت شده است (۲۷). منابع علمی اظهار نموده‌اند که سیگاری‌ها از سطوح گلوکز و انسولین ناشتا و مقاومت انسولین بالاتری نسبت به غیرسیگاری‌ها برخوردارند (۲۷). افزایش سطوح گلوکز در سیگاری‌ها می‌تواند به دلیل کاهش جذب سلولی گلوکز باشد. در واقع، مصرف سیگار مکانیسم‌های درگیر در مراحل اولیه عملکرد گلوکز را متاثر می‌کند و نیکوتین موجود در سیگار به طور مستقیم یا غیرمستقیم از

طریق مکانیسم‌های مرتبط با گیرنده‌های انسولین، عملکرد انسولین را مختل می‌کند (۲۷). برخی منابع علمی نیز اظهار می‌نمایند که سیگار رهایی کاتکولامین‌ها را کاهش می‌دهد که به نوبه خود به کاهش تعداد جایگاه‌های اتصال انسولین و همچنین کاهش سنتز ناقل‌های گلوکز منجر می‌شود (۲۸). همچنین برخی منابع دیگر از نقش سیگار در کاهش عملکرد انسولین و ایجاد هایپرگلیسمی و هایپرانسولینی در افراد غیر دیابتی حمایت نموده‌اند (۲۹). این مطالعات اظهار نموده‌اند که حتی مصرف کوتاه مدت سیگار به دلیل افزایش گلوکز و انسولین و حساسیت انسولین، شیوع دیابت را گسترش می‌دهد. از طرفی، در یک مطالعه دیگر افزایش سطوح TG، LDL و TC و کاهش HDL در سیگاری‌ها و غیرسیگاری‌هایی که دارای مقاومت انسولین مشابه بوده‌اند نیز گزارش شده است (۳۰). مطالعات در خصوص پاسخ سایتوکین‌های التهابی به فعالیت ورزشی در افراد سیگاری کمتر به چشم می‌خورد. از طرفی، نقش این میانجی‌های التهابی بر مقاومت انسولین در جمعیت‌های سیگاری بارها گزارش شده است. از این رو، در مطالعه حاضر اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر سطوح IL-6 و IL-1β همچنین مقاومت به انسولین در مردان سیگاری میانسال اندازه‌گیری شد.

روش پژوهش

جامعه آماری را مردان میانسال سیگاری (۳۰ تا ۴۵ سال) شهرستان قائمشهر تشکیل داده‌اند که بوسیله فراخوان پژوهشی و با انگیزه کافی به شیوه داوطلبانه جهت شرکت در مطالعه اعلام آمادگی نمودند.

نمونه آماری و روش نمونه‌گیری

نمونه آماری را ۲۸ مرد سیگاری ۳۰ تا ۴۵ ساله تشکیل دادند که از بین جامعه آماری به شکل تصادفی انتخاب شده و به شیوه تصادفی در دو گروه تجربی (شرکت در دوره تمرینی) و کنترل قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه غیر ورزشکار هستند و در برنامه تمرینات ورزشی منظمی حداقل در طول یک سال گذشته شرکت نداشته‌اند. از سلامت مناسب برخوردارند و دارای سابقه بیماری‌های مزمن نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، انواع سرطان‌ها و ناراحتی‌های کلیوی و گوارشی نیستند. این افراد دارای ناهنجاری‌های ارتوپدی و مشکلات حرکتی نمی‌باشند. کلیه افراد پس از آشنایی با اهداف مطالعه، فرم رضایت‌نامه را جهت شرکت در مطالعه امضاء می‌نمایند. آن دسته افرادی که در فاصله ۵ سال قبل، روزانه حداقل ۱۰ نخ سیگار مصرف کرده‌اند در رده افراد سیگاری قرار دارند.

اندازه‌گیری مشخصات بدنی آزمودنی‌ها

ابتدا شاخص‌های تن‌سنجی نمونه‌های مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. طوری که دور شکم و باسن در برجسته‌ترین نقطه توسط یک متر نواری غیر قابل ارتجاع اندازه‌گیری شد. قد افراد بدون کفش و در وضعیت ایستاده طوری که کتف‌ها از پشت با دیوار مماس باشند اندازه‌گیری شد. وزن و درصد چربی بدن با استفاده از دستگاه سنجش ترکیب بدن (مدل OMRON، ساخت کشور فنلاند) ثبت شد. از اندازه‌های قد ایستاده و وزن بدن نیز جهت محاسبه شاخص توده بدن استفاده شد.

پروتکل تمرینات هوازی

جلسه‌های تمرینی در قالب گرم کردن و اجرای فعالیت دویدن روی سطح صاف (سالن ورزشی) و سپس فعالیت‌های ورزش گروهی هوازی و در نهایت با سرد کردن تمام شد. تمرینات هوازی دو ماهه به تعداد ۳ جلسه ۴۵ تا ۶۰ دقیقه‌ای با احتساب گرم و سرد کردن انجام گرفت. جلسات تمرینی با ۱۰ الی ۱۵ دقیقه گرم کردن شروع شد. طوری که جلسه‌های اول با کمترین شدت و به تدریج با افزایش تعداد جلسه‌ها بر شدت و حجم تمرین افزوده شد. ضربان قلب هدف و شدت تمرین توسط ضربان سنج پولار اندازه‌گیری و ثبت شد. شدت تمرین در طول برنامه تمرین ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه در نظر گرفته شد. ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول ۲۲۰ منهای سن برای هر فرد مشخص شد. در طول دوره ۸ هفته‌ای، نمونه‌های گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند.

جدول ۱: توزیع شدت تمرین هنگام فعالیت دویدن در طول برنامه تمرینی (پروتکل تمرینات هوازی)

دوره تمرین	شدت تمرین (%HRmax)	زمان اجرا در هر جلسه تمرینی	استراحت غیرفعال بین ست ها
هفته اول	شدت $\leq 60\%$ تا $\leq 55\%$	سه ست ۵ دقیقه ای	۳ دقیقه
هفته دوم	شدت $\leq 60\%$ تا $\leq 55\%$	سه ست ۶ دقیقه ای	۳ دقیقه
هفته سوم	شدت $\leq 65\%$ تا $\leq 60\%$	سه ست ۸ دقیقه ای	۳ دقیقه
هفته چهارم	شدت $\leq 65\%$ تا $\leq 60\%$	دو ست ۱۲ دقیقه ای	۵ دقیقه
هفته پنجم	شدت $\leq 70\%$ تا $\leq 65\%$	دو ست ۱۴ دقیقه ای	۵ دقیقه
هفته ششم	شدت $\leq 70\%$ تا $\leq 65\%$	دو ست ۱۶ دقیقه ای	۵ دقیقه
هفته هفتم	شدت $\leq 75\%$ تا $\leq 70\%$	دو ست ۱۸ دقیقه ای	۵ دقیقه
هفته هشتم	شدت $\leq 75\%$ تا $\leq 70\%$	دو ست ۲۰ دقیقه ای	۵ دقیقه

نمونه گیری خون و اندازه گیری متغیرهای بیوشیمیایی

نمونه‌های خون در دو شرایط قبل (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (پس‌آزمون) با هدف اندازه‌گیری گلوکز و انسولین سرم از همه آزمودنی‌ها به عمل آمد. بطوریکه کلیه افراد پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا (گرسنگی شبانه) بین ساعت‌های ۷ تا ۸ صبح در آزمایشگاه حضور یافتند و پس از ۱۰ دقیقه استراحت، نمونه‌های خون از ورید بازویی (۵ سی سی) گرفته شد. به کلیه آزمودنی‌ها توصیه شد که ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون از اجرای هر گونه فعالیت فیزیکی سنگین خودداری نمایند. نمونه‌ها بلافاصله جهت جداسازی سرم سانتریفیوژ شده و تا زمان اندازه‌گیری انسولین در دمای منفی ۸۰ درجه سانتیگراد فریز شدند. گلوکز خون به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری انسولین، IL-6 و IL-1β سرم به روش الایزا از کیت تجاری انسان ساخت کشور آلمان (Demeditec insulin ELIZA DE2935, Germany) استفاده گردید.

برای محاسبه مقاومت انسولین از جایگزینی مقادیری عددی گلوکز و انسولین ناشتا در فرمول زیر استفاده گردید:

$$\text{مقاومت انسولین} = (\text{سطح گلوکز ناشتا} \times \text{سطح انسولین ناشتا}) \div 22/5 \quad (31).$$

تحلیل آماری

از آزمون آماری تی مستقل جهت مقایسه هر یک از متغیرهای وابسته بین دو گروه تجربی و کنترل استفاده شد. (قبل از برنامه تمرینی) برای تعیین اثر برنامه تمرینی بر متغیرهای وابسته، ابتدا دلتای هر متغیر (تفاضل پیش و پس آزمون) در هر گروه اندازه‌گیری شده و سپس مقادیر دلتا توسط آزمون تی مستقل با یکدیگر مقایسه شدند. همچنین برای تعیین معنی‌داری تغییر درون‌گروهی متغیرها در هر گروه از آزمون آماری تی وابسته استفاده شد. تفاوت‌های کمتر از ۵ درصد از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

توصیف شاخص‌های آنروپومتریکی دو گروه تجربی و کنترل در دو وضعیت پیش و پس آزمون

آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری را در هر یک از متغیرهای آنروپومتریکی در وضعیت پیش آزمون بین دو گروه کنترل و تجربی نشان نداد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنروپومتریکی در وضعیت پیش آزمون بین دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه تجربی	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۴۳/۴ ± ۴/۴۱	۴۲/۴ ± ۳/۵۷	۰/۵۱۵
قد (سانتی متر)	۱۷۳/۶ ± ۳/۷۳	۱۷۳/۴ ± ۲/۷۴	۰/۸۶۴
وزن (کیلوگرم)	۹۰/۷ ± ۷/۴۳	۸۹/۴ ± ۶/۲۶	۰/۶۲۵
محیط شکم (سانتی متر)	۱۰۴/۴ ± ۶/۰۹	۱۰۲/۶ ± ۵/۹۹	۰/۴۴۱
درصد چربی بدن	۳۰/۱ ± ۲/۵۳	۳۰/۱۲ ± ۲/۴۳	۰/۹۸۲
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۳۰/۰۱ ± ۲/۵۸	۲۹/۷ ± ۲/۳۵	۰/۷۱۱

جهت مقایسه تغییرات درون‌گروهی بین هر یک از شاخص‌های آنروپومتریکی بین دو وضعیت پیش و پس آزمون در هر گروه از آزمون تی همبسته استفاده گردید. در این زمینه، یافته‌ها نشان داد که سطوح وزن بدن، محیط شکم، شاخص توده بدن و درصد چربی بدن بین دو وضعیت پیش و پس آزمون گروه تجربی دارای تفاوت معنی‌داری هستند. به عبارتی، تمرینات هوازی به کاهش معنی‌دار هر یک از شاخص‌های مذکور در گروه تجربی منجر شد ($P < 0.05$). از طرفی، هیچ یک از شاخص‌های مذکور در گروه کنترل بین دو وضعیت پیش و پس آزمون تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ($P > 0.05$) (جدول ۳).

جدول ۳: میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنترئوپومتریکی در شرایط قبل و پس از مداخله هوازی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه تجربی		گروه کنترل	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
وزن (کیلوگرم)	۹۰/۷ ± ۷/۴۳	۸۷/۷ ± ۷/۱۰	۸۹/۴ ± ۶/۲۶	۸۹/۳ ± ۶/۲۲
محیط شکم (سانتی متر)	۱۰۴/۴ ± ۶/۰۹	۹۹/۹ ± ۵/۲۷	۱۰۲/۶ ± ۵/۹۹	۱۰۲/۵ ± ۶/۲۲
درصد چربی بدن	۳۰/۱ ± ۲/۵۳	۲۷/۸ ± ۲/۱۹	۳۰/۱۲ ± ۲/۴۳	۳۰/۰۶ - ۲/۳۸
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۳۰/۰۱ ± ۲/۵۸	۲۹/۱۱ ± ۲/۵۲	۲۹/۷ ± ۲/۳۵	۲۹/۷۱ ± ۲/۳۳

همچنین یافته‌های آماری حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری در سطوح هر یک از متغیرهای وابسته در وضعیت پیش آزمون بین دو گروه کنترل و تجربی وجود ندارد ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۴).

جدول ۴: میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای وابسته در وضعیت پیش آزمون در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه تجربی	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
اینترلوکن یک بتا (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲/۴۴ ± ۰/۴۶	۲/۵۲ ± ۰/۳۴	۰/۲۵۶
اینترلوکن ۶ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۳/۰۱ ± ۱/۵۸	۳/۰۴ ± ۰/۹۲	۰/۳۰۵
گلوکز (mg/dL)	۱۰۲ ± ۱۱	۱۰۳ ± ۱۰	۰/۷۴۵
انسولین (μIU/ml)	۱۰/۲۹ ± ۳/۰۵	۹/۹۵ ± ۳/۰۳	۰/۷۶۸
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	۲/۵۸ ± ۰/۸۲	۲/۵۲ ± ۰/۸۳	۰/۸۹۵

جدول ۵: نتایج آزمون تی مستقل برای مقایسه متغیرها (تفاضل پیش و پس آزمون) بین گروه‌های تجربی و کنترل

متغیر	آماره	تعداد	درجه ی آزادی	اختلاف میانگین	t	Sig
IL-6 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲۸	۲۶	۲۶	- ۰/۰۸۵۷۱	- ۰/۱۶۳	۰/۸۷۲
IL-1β (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲۸	۲۶	۲۶	۰/۵۴۰۰۰	۳/۱۷۶	* p = ۰/۰۰۴
انسولین (μIU/ml)	۲۸	۲۶	۲۶	۲/۵۲۹	۲/۲۶۴	* ۰/۰۳۲
گلوکز (mg/dL)	۲۸	۲۶	۲۶	۱۲/۸۵۷	۴/۲۱۹	* p < ۰/۰۰۱
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	۲۸	۲۶	۲۶	۰/۹۴۵	۲/۷۲۳	* p = ۰/۰۱۱

یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری را در دلتای IL-6 بین دو گروه نشان نداد ($p = ۰/۸۷۲$) (جدول ۵). به عبارتی، تمرینات هوازی به تغییر معنی‌داری در سطوح سرمی IL-6 منجر نشد. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری را در دلتای IL-1β ($p = ۰/۰۰۴$)، دلتای انسولین سرم ($p = ۰/۰۳۲$)، دلتای گلوکز ناشتا ($p < ۰/۰۰۱$) و همچنین دلتای مقاومت به انسولین ($p = ۰/۰۱۱$) بین دو گروه نشان داد (جدول ۵).

به عبارتی، ۸ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار IL-1β، کاهش معنی‌دار انسولین سرم، کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین، منجر شد.

بحث

از محدودیت‌های پژوهش می‌توان به عدم همسانی الگوی تغذیه‌ای آزمودنی‌ها، عدم تشابه کامل سایر فعالیت‌های فیزیکی آزمودنی‌ها در خارج از برنامه تمرینی و همچنین عدم همسانی کامل سطوح پایه آمادگی جسمانی آزمودنی در بدو ورود به مطالعه اشاره کرد. نتایج پژوهش نشان داد که تمرینات هوازی به کاهش معنی‌دار هر یک از شاخص‌های آنترپومتریکی، سطوح IL-1β سرم، گلوکز ناشتا، مقاومت انسولین و انسولین سرم در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل منجر شد. همچنین سطوح IL-6 سرم بواسطه تمرینات هوازی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری پیدا نکرد.

مطالعات علمی از افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی در پاسخ به مصرف سیگار حمایت نموده‌اند. بطوریکه اغلب افزایش سایتوکین‌های التهابی وابسته به سیگار را از شاخص‌های پیشگوی تعیین‌کننده‌های دیابت معرفی نموده‌اند (۳۱).

در این زمینه، مطالعات متعددی با هدف تعیین اثر ورزش و فعالیت بدنی بر نیمرخ گلیسیمیک در افراد مختلف انجام گرفته است که البته نتایج متناقضی نیز به چشم می‌خورد. در این رابطه، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در مردان سیگاری منجر می‌شود. به عبارتی ۸ هفته تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه در هفته به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا در مردان سیگاری منجر می‌شود. در تایید این یافته، در مطالعه سولومون و همکاران (۲۰۱۳)، ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا افزایش ۹۰ درصدی حساسیت انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ منجر شد (۳۲). در مطالعه دیگری، ۴ و ۱۶ هفته تمرین استقامتی و قدرتی (۲ جلسه استقامتی + ۲ جلسه قدرتی در هفته) به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و مقاومت انسولین منجر شد (۳۳). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته فعالیت ورزشی به تعداد سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب پیاده‌روی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا منجر شد (۳۴). در یک مطالعه دیگر، متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی، بهبود بالاتر در سطوح گلوکز خون در آن دسته از بیماران دیابتی که با شدت بیشتری فعالیت داشتند مشاهده شد (۳۵).

این تناقض در یافته‌ها را می‌توان به تفاوت در متدولوژی تمرینی در مطالعات مختلف به لحاظ مدت، شدت و طول دوره تمرینی نسبت داد. چراکه مطالعات مذکور به لحاظ مدت، شدت و نوع برنامه تمرینی اغلب متفاوت از یکدیگرند. کاهش در سطوح گلوکز خون را شاید هم بتوان به بهبود نیمرخ التهابی در پاسخ به برنامه تمرینی نسبت داد. برای مثال، اغلب مطالعات پیشین به نوعی به ارتباط مستقیم و همسو بین TNF-α به عنوان یکی از سایتوکین‌های التهابی و مقاومت یا حساسیت انسولین اشاره نموده‌اند (۳۶). این مطالعات همواره بر این نکته اشاره نموده‌اند که اختلال یا افزایش رهایی TNF-α به عنوان یک سایتوکین التهابی با افزایش مقاومت به انسولین و سطوح گلوکز خون همراه است (۳۷).

کاهش سطوح انسولین سرم از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر است. به عبارتی، تمرینات هوازی به کاهش معنی‌دار انسولین سرم در مردان سیگاری منجر شد. در این زمینه اگرچه مطالعه‌ای که اثر تمرینات ورزشی را روی سیگاری‌ها گزارش نموده باشد، به چشم نمی‌خورد. اما احتمالاً افزایش عملکرد انسولین در بافت‌های هدف نظیر بافت عضلانی به واسطه ورزش نیاز به ترشح انسولین از پانکراس را کاهش داده باشد. در این زمینه، مطالعه روی جمعیت‌های آمریکایی به شیوع هایپرانسولینی در سیگاری‌ها نسبت به غیر

سیگاری‌ها اشاره نموده است (۳۸). لازم به اشاره است که محققان هایپرانسولینی در سیگاری‌ها را منحصر به سطوح ناشتایی انسولین عنوان نموده‌اند نه سایر اوقات شبانه روز (۳۹).

مشخص شده است که مقاومت انسولین با تغییر در علائم انسولین و کاهش ناقل‌های گلوکز در سلول‌های عضلانی و چربی همراه است که نهایتاً به کاهش فعالیت بیولوژیکی هورمونی و اختلال هموستاز گلوکز منجر می‌شود (۴۰). از طرفی، فعالیت عضلانی بواسطه کاهش مقاومت انسولین و به نوبه خود افزایش ناقل‌های گلوکز GLUT4 جذب گلوکز عضلانی را تحریک می‌کند (۴۱) که تحت این شرایط نیاز به انسولین کاهش می‌یابد. با این وجود، در مطالعه لیگتنبرگ (۱۹۹۷)، ۶ هفته تمرین هوازی به تغییری در مقاومت انسولین و گلوکز خون منجر نشد (۳۶). در مطالعه لگات و همکاران (۲۰۱۲) نیز ۲ هفته تمرین HIIT به تعداد ۶ جلسه در هفته به تغییری در حساسیت انسولین در منجر نشد (۴۲). در مطالعه لاخدار و همکاران (۲۰۱۳) نیز ۶ ماه تمرین دوچرخه سواری شدید با عدم تغییر در مقاومت انسولین همراه بود (۴۳).

با این وجود، در مطالعه عبدالقادر و همکاران (۲۰۱۹)، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش مقاومت انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۴۴). در مطالعه لویز و همکاران (۲۰۱۹) نیز ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی + هوازی) به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولین منجر شد (۴۵). در مطالعه حقیقی و همکاران نیز یک جلسه ورزش هوازی و آمپلیفیکاسیون به تغییر در سطوح انسولین در مردان سیگاری منجر نشد (۴۶). در مطالعه سامجو و همکاران (۲۰۲۰) نیز ۳ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط به بهبود نیمرخ التهاب و مقاومت انسولین مستقل از کاهش وزن در مردان چاق منجر شد (۴۷).

بهبود تعیین کننده‌های دیابت در پاسخ به تمرینات هوازی در مطالعه حاضر را شاید هم بتوان به کاهش معنی‌دار IL-1 β نسبت داد. مطالعات در خصوص پاسخ یا سازگاری سایتوکین‌های التهابی به برنامه‌های تمرینی مختلف اغلب متفاوتند. بطوریکه علیرغم اینکه برخی به اثرات سودمند برنامه‌های تمرینی کوتاه یا طولانی مدت بر سطوح سیستمیک میانجی‌های التهابی اشاره نموده‌اند (۴۸)، برخی دیگر عدم تغییر معنی‌دار این سایتوکین‌ها را گزارش نموده‌اند (۴۹). در این میان، مطالعاتی نیز به چشم می‌خورند که به نتایج بحث برانگیز نظیر افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی در پاسخ به برنامه‌های تمرینی اشاره نموده‌اند (۵۰). از طرفی، برخی مطالعات به تناقض در پاسخ میانجی‌های التهابی به یک برنامه تمرینی مشخص در گروه مشخصی از آزمودنی‌ها اشاره نموده‌اند (۵۱). برای مثال، یافته‌های یک مطالعه اخیر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار TNF- α اما بدون تغییر در IL-6 منجر می‌شود (۵۲). بر پایه این شواهد، مکانیسم‌های عهده‌دار تاثیر برنامه تمرینی که به طور شفاف پاسخگوی واکنش میانجی‌های التهابی به فعالیت ورزشی باشد، هنوز ارائه نشده است. در این راستا، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که علیرغم عدم تغییر IL-6 به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی، اما سطوح سرمی IL-1 β کاهش معنی‌داری پیدا کرد.

کاهش معنی‌دار IL-1 β متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی را شاید بتوان به کاهش درصد چربی بدن و محیط شکم نسبت داد. بطوریکه برخی مطالعات از نوعی ارتباط نزدیک بین سایتوکین‌های التهابی با محیط یا ضخامت عمودی شکم حمایت نموده‌اند (۵۳). در این زمینه، برخی مطالعات اشاره نموده‌اند که تغییر سطوح گردش خونی مارکرهای التهابی نیازمند کاهش وزنی معادل حداقل ۵ درصد وزن بدن می‌باشد (۵۴). با این وجود در مطالعه‌های دیگر، ۶ ماه تمرین ورزشی بدون تغییر معنی‌دار وزن بدن با بهبود نیمرخ متابولیکی و اثرات ضد التهابی در دیابتی‌های نوع ۲ همراه بود (۵۵). از طرفی، کاهش معنی‌دار IL-1 β را شاید بتوان نوعی

سازگاری به تمرینات طولانی مدت قلمداد نمود. چراکه مطالعه روی جمعیت‌های دیابت نوع ۲ نشان داده است که تمرینات ورزشی طولانی مدت به کاهش علائم التهاب بواسطه بهبود سطوح IL-1β منجر می‌شود (۵۶).

علیرغم کاهش معنی‌دار IL-1β در پاسخ به تمرینات هوازی در مطالعه حاضر، اما سطوح سرمی IL-6 دستخوش تغییر معنی‌داری نشد. این در حالی است که اثر بخشی تمرینات ورزشی بویژه تمرینات هوازی بر مولفه‌های التهابی در جمعیت‌های مختلف بارها گزارش شده است (۵۷)، اگرچه برخی مطالعات نیز منکر هر گونه پاسخ یا سازگاری مولفه‌های التهابی نظیر IL-6 به تمرینات ورزشی شده‌اند (۵۸). برای مثال، در مطالعه عبدالقادر و همکاران (۲۰۱۹)، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش لپتین، IL-4، IL-6، TNF-α، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت انسولین در مردان و زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شد (۴۴). در مطالعه تان و همکاران (۲۰۱۶) نیز ۱۰ هفته تمرین هوازی با کاهش لپتین و تری‌گلیسرید در زنان میانسال دارای اضافه وزن منجر شد (۵۹).

با این وجود، در مطالعه برونلی و همکاران (۲۰۱۵) نیز اگرچه ۲۴ هفته تمرین ترکیبی با کاهش معنی‌دار رزیستین، لپتین و CRP همراه بود اما سطوح سرمی IL-10، TNF-α و IL-6 دستخوش تغییر معنی‌داری نشد (۶۰). این یافته‌ها به نوعی بیانگر این است که پاسخ مولفه‌های التهابی یا ضد التهابی به تمرینات ورزشی به نوعی به نوع، شدت، مدت و تکرار جلسات تمرینی، زمان نمونه‌گیری خون و از همه مهمتر نوع جمعیت مورد مطالعه وابسته است.

عدم تغییر IL-6 در پاسخ به تمرین ورزشی در برخی جمعیت‌های سالم یا بیمار دیگر گزارش شده است. برای مثال، در مطالعه برونلی و همکاران (۲۰۱۵)، عدم تغییر IL-6 در پاسخ به ۲۴ هفته تمرین ترکیبی گزارش شد (۶۰). در مطالعه ریسکو و همکاران (۲۰۱۳) نیز ۱۶ هفته قدم زدن سریع با تغییری در سطوح سرمی IL-6 و آدیپونکتین همراه نبود (۶۱).

با این وجود، علیرغم کاهش معنی‌دار وزن و درصد چربی بدن متعاقب تمرینات هوازی در مطالعه حاضر اما سطوح IL-6 دستخوش تغییر معنی‌داری نشد. این در حالی است که برخی مطالعات پیشین بهبود مولفه‌های التهابی را در پاسخ به کاهش وزن در جمعیت های چاق سالم یا بیمار گزارش نموده‌اند (۶۲، ۶۳). لازم به ذکر است که مردان سیگاری در مطالعه حاضر در دسته افراد چاق یا دارای اضافه وزن قرار داشته‌اند. علیرغم عدم تغییر IL-6 در مطالعه حاضر، برخی شواهد آشکار نموده‌اند که تمرین ورزشی به کاهش خطر افت عملکرد ریوی و خطر بیماری انسداد ریوی مزمن در افراد سیگاری منجر می‌شود اگرچه مکانیسم درگیر در این فرایند به خوبی شناخته نشده‌اند. بطوریکه در مطالعه تولدو و همکاران (۲۰۱۲)، اثر تمرین هوازی منظم روی سلول‌های التهابی، گونه‌های اکسیژن واکنشی در مایع شکاف برنشی-حبابچه ای، رسوب یا توزیع کلاژن در دیواره حبابچه‌ای، بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، و اینترلوکین ۱۰ در دیواره حبابچه‌ای در موش‌های در معرض سیگار اندازه‌گیری شد. در پایان، تمرین هوازی به کاهش گونه‌های اکسیژن واکنشی ناشی از مصرف سیگار در مایع شکاف برنشی-حبابچه‌ای منجر شد. از طرفی، برنامه تمرینی با افزایش بیان گلووتاتیون پراکسیداز سلولی و مهار کاهش IL-10 ناشی از مصرف سیگار منجر شد (۶۴).

عدم تغییر IL-6 در مطالعه حاضر را شاید بتوان به نوعی به تعداد کم نمونه‌های مورد مطالعه نسبت داد. این امکان نیز وجود دارد که تغییر یا بهبود در مولفه‌های التهابی در افراد سیگاری مستلزم اجرای تمرینات ورزشی با طول دوره تمرینی بیشتر باشد. از طرفی، تداوم مصرف سیگار در طول دوره تمرینی را نیز می‌توان به عنوان مهمترین عامل عدم بهبود IL-6 در مطالعه حاضر برشمرد. لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر، ارائه تمرینات هوازی در گروه تجربی در حضور تداوم مصرف سیگار انجام گرفت. از

این رو، شاید بتوان اینگونه نتیجه‌گیری نمود که تمرینات هوازی در حضور مصرف سیگار با بهبود مولفه‌های التهابی در این افراد همراه نیست.

نتیجه‌گیری

بر پایه یافته‌های موجود، ۸ هفته تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه در هفته در دامنه شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه با بهبود تعیین کننده‌های دیابت نوع ۲ و سطوح IL-1 β در مردان میانسال سیگاری همراه است. این در حالی است که سطوح سرمی IL-6 در پاسخ به تمرینات هوازی دستخوش تغییر معنی‌داری نشد. عدم تغییر IL-6 در مطالعه حاضر را شاید بتوان به تعداد کم جمعیت مورد مطالعه یا طول کوتاه دوره تمرینی نسبت داد. با این وجود، علیرغم عدم تغییر IL-6، کاهش IL-1 β از دید بالینی قابل توجه است. با استناد به یافته‌های مطالعه حاضر، اجرای تمرینات هوازی نسبتاً کوتاه مدت با هدف بهبود نیمرخ التهابی و شاخص‌های تعیین دیابت، اجرای مطالعات مشابه همراه با دستکاری شدت و طول برنامه تمرینی و همچنین اجرای مطالعه مشابه با هدف تاثیر بر سایر مولفه‌های متابولیک یا نیمرخ التهاب پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بر گرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر با کد تصویب ۱۰۷۲۱۴۳۵۹۸۲۰۱۷ می‌باشد. بدینوسیله از همکاری کارکنان انستیتو پاستور که در اجرای این مطالعه همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

این پژوهش هیچگونه تعارض منافع را برای نویسندگان به دنبال نداشته است.

References

1. Dilyara G. Yanbaeva, Mieke A. Dentener, Eva C. Creutzberg, Geertjan Wesseling and Emiel F. M. Wouters. Systemic Effects of Smoking. *CcChest*, 2007;1557-66. [doi: 10.1378/chest.06-2179]
2. Barbieri SS, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 β to alter β -catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *FASEB J*, 2007;21:1831-43. [doi: 10.1096/fj.06-7557com]
3. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002;57:326-32. [doi.org/10.1093/gerona/57.5.M326]
4. Frohlich M, Imhof A, Berg G. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 2000;23:1835-9.
5. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *International Journal of Cardiology*, 2002;83(1):25-32. [doi: 10.1016/S0167-5273(02)00014-1]

6. Helmersson J, Larsson A, Vessby B. Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F(2α) interleukin-6 and F2-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*, 2005;181:201-7. [doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.026]
7. Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Størling J. Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*, 2009 Sep;9(9):1177-88. [doi: 10.1517/14712590903136688]
8. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regulatory peptides*. 2009;154(1-3):102-6. [doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.010]
9. Frohlich M, Sund M, Frolich M. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men: results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*, 2003;24:1365-72. [doi: 10.1016/S0195-668X(03)00260-4]
10. Bahrami A, Saremi A. Effect of caloric restriction with or without aerobic training on body composition, blood lipid profile, insulin resistance, and inflammatory marker in middle-age obese /overweight men. *Arak Medical University Journal (AMUJ)*, 2011;14(3(56)):11-9. [In Persian]
11. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*, 2008;133:350-7. [doi: 10.1378/chest.07-1342]
12. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*, 2007;131:446-52. [doi: 10.1378/chest.06-1587]
13. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, Gianellini S, Mussoni L, Weksler BB, Tremoli E. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*, 2011;90(3):475-83. [doi: 10.1093/cvr/cvr085]
14. Gupta V, Tiwari S, Agarwal CG, Shukla P, Chandra H, Sharma P. Effect of short-term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2006 Jul-Sep;50(3):285-90.
15. Moerloose, Katrien B, Pauwels, Remain A, Joos, Guy F. Short- term Cigarette Smoke exposure enhances allergic airway inflammation in Mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005;30:713-9. [doi: 10.1164/rccm.200409-1174OC]
16. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*, 2010 Jul;31(7):441-50. [doi: 10.1055/s-0030-1251994]
17. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October. *Lung Cancer*, 1997;17:1-60. [doi: 10.1016/S0169-5002(97)00648-X]
18. Bazzano LA, He J, Muntner P. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, 2003;138:891-7. Available from: <http://annals.org/> by a Penn State University Hershey User on 05/11/2016
19. Helmersson J, Larsson A, Vessby B. Active smoking and a history of s moking are associated with enhanced prostaglandin F(2alpha), interleukin-6 and F2-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*, 2005;181:201-7. [doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.026]
20. Churg A, Zhou S, Wang X, Wang R, Wright JL. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009;40(4):482-90. [doi: 10.1165/rcmb.2008-0038OC]
21. Danesh J, Whincup P, Walker M. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 2000;21:199-204. [doi: 10.1136/bmj.321.7255.199]
22. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circultion*, 2003;108:1917-23. [doi: 10.1161/01.CIR.0000089190.95415]
23. Paul A, Ko KW, Li L. Creactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2004;109:647-55. [doi: 10.1161/01.CIR.0000114526.50618.24]

24. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H et al. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol*, 1999;104:246-57. [doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01158.x]
25. Gander ML, Fischer JE, Maly FE. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor TNF- α gene promoter site on plasma levels of TNF- α and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2004;4:17. [doi: 10.1186/1471-2261-4-17]
26. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*, 1998;97(10):946-52. [doi: 10.1161/01.CIR.97.10.946]
27. Epifanio L, Di Vincenzo A, Fanelli C et al. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992;43:257-63. [doi: 10.1007/BF02333019]
28. Jeppesen J, Hollebeck CB et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, post heparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1995;15:320-4. [doi: 10.1161/01.ATV.15.3.320]
29. Holmen TL, Barrett-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjermer L. Physical exercise, sports, and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents. *Eur Respir J*, 2002 Jan;19(1):8-15. [doi: 10.1183/09031936.02.00203502]
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-9. [doi: 10.1007/BF00280883]
31. Urboniene D, Sakalauskas R, Sitkauskiene B. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Medicina (Kaunas)*, 2008;44(11):833-40. [doi: 10.3390/medicina44110105]
32. Solomon TP, Malin SK, Karstoft K, Kashyap SR, Haus JM, Kirwan JP. Pancreatic β -cell function is a stronger predictor of changes in glycemic control after an aerobic exercise intervention than insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Oct;98(10):4176-86. [doi: 10.1210/jc.2013-2232.]
33. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J*, 2019 May;21(5):789-94. [doi: 10.1183/09031936.03.00042702]
34. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*, 2003 Jan;26(1):24-9. [doi: 10.2337/diacare.26.1.24]
35. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009 Jul;85(1):69-74. [doi: 10.1016/j.diabres.2009.04.018]
36. Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 1997 Aug;93(2):127-35. [doi: 10.1042/cs0930127]
37. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 2010;18(5):884-9. [doi: 10.1038/oby.2009.443]
38. Pashaei S, Bakhtiyari S, Haghani K, Maleki FA. Investigating the Effects of TNF- α knockdown Gene on Insulin Resistance in C2C12 Muscle Cells in the Presence and Absence of Palmitate. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2013;15(4):387-94. Available from: <http://ijem.sbm.ac.ir/article-1-1522-en.html> [In Persian]
39. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 1992;339:1128-30.

40. Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Banerjee A, Das D, Bose A, Chatterjee N, Mukherjee S. Possible involvement of iNOS and TNF- α in nutritional intervention against nicotine-induced pancreatic islet cell damage. *Biomed Pharmacother*, 2016 Nov 7;S0753-3322(16)30332-8. [doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.079]
41. Patrícia ES. Physical Exercise Improves Insulin Sensitivity of Rats Exposed to Cigarette Smoke. *Rev Bras Med Esporte*, 2011;17(3):202-6.
42. Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *J Appl Physiol (1985)*, 2012 Apr;112(8):1353-60. [doi: 10.1152/jappphysiol.01080.2011]
43. Lakhdar N1, Ben Saad H, Denguezli M, Zaouali M, Zbidi A, Tabka Z, Bouassida A. Effects of intense cycling training on plasma leptin and adiponectin and its relation to insulin resistance. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013;34(3):229-35.
44. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*, 2019 Dec;13(4):857-63. [doi: 10.4314/ahs.v13i4.1]
45. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, Chacon-Mikahil MP, Cavaglieri CR. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *J Sports Sci*, 2019 Feb 6:1-11. [doi: 10.1080/02640414.2016.1142107]
46. Haghghi AH, Yarahmadi H, Darijani A. Effect of one session of exhaustive aerobic exercise on serum adiponectin level and insulin resistance index in smoker men. *Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Science*, 2013;20(3):310-19.
47. Samjoo IA, Safdar A, Hamadeh MJ, Raha S, Tarnopolsky MA. The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. *Nutr Diabetes*, 2020 Sep 16;3:88. [doi: 10.1038/nutd.2013.30]
48. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013 Nov 1;72(11):1819-25. [doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202075]
49. Lebon J, Riesco E, Tessier D, Dionne IJ. Additive effects of isoflavones and exercise training on inflammatory cytokines and body composition in overweight and obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopaus*, 2013 Dec 30;21(8):869-75. [doi: 10.1097/GME.000000000000177] [Epub ahead of print].
50. Baum M, Klöpping-Menke K, Müller-Steinhardt M, Liesen H, Kirchner H. Increased concentrations of interleukin 1-beta in whole blood cultures supernatants after 12 weeks of moderate endurance exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1999;79(6):500-3. [doi: 10.1007/s004210050544]
51. Riesco E, Tessier S, Lacaille M, Pérusse F, Côté M, Després JP, Bergeron J, Weisnagel JS, Doré J, Mauriège P. Impact of a moderate-intensity walking program on cardiometabolic risk markers in overweight to obese women: is there any influence of menopause? *Menopause*, 2013 Feb;20(2):185-93. [doi: 10.1097/GME.0b013e31826f7ebf]
52. Ho SS, Dhaliwal SS, Hills AP, Pal S. Effects of chronic exercise training on inflammatory markers in Australian overweight and obese individuals in a randomized controlled trial. *Inflammation*, 2013 Jun;36(3):625-32. [doi: 10.1007/s10753-012-9584-9]
53. Dahlén EM, Tengblad A, Länne T, Clinchy B, Ernerudh J, Nystrom FH, Ostgren CJ. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2014 Feb;40(1):76-81. [doi: 10.1016/j.diabet.2013.10.006]
54. Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolism*, 2009;58(8):1096-101. [doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.010]

55. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007 Dec;14(6):837-43. [doi: 10.1097/HJR.0b013e3282efaf50]
56. Gomez-Merino D, Drogou C, Guezennec CY, Chennaoui M. Effects of chronic exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal muscle of rats. *Cytokine*, 2007 Oct;40(1):23-9. [doi: 10.1016/j.cyto.2007.07.188]
57. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*, 2010 Jul;31(7):441-50. [doi: 10.1055/s-0030-1251994]
58. Dekker MJ, Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R, Robinson LE. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2007 Mar; 56(3):332-8. [doi: 10.1016/j.metabol.2006.10.015]
59. Tan S, Wang J, Cao L, Guo Z, Wang Y. Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2016 May;36(3):225-30. [doi: 10.1111/cpf.12217]
60. Brunelli DT, Chacon-Mikahil MP, Gáspari AF, Lopes WA, Bonganha V, Bonfante IL, Bellotto ML, Libardi CA, Cavaglieri CR. Combined Training Reduces Subclinical Inflammation in Obese Middle-Age Men. *Med Sci Sports Exerc*, 2015 Oct;47(10):2207-15. [doi: 10.1249/MSS.0000000000000658]
61. Riesco E, Tessier S, Lacaille M, Pérusse F, Côté M, Després JP, Bergeron J, Weisnagel JS, Doré J, Mauriège P. Impact of a moderate-intensity walking program on cardiometabolic risk markers in overweight to obese women: is there any influence of menopause? *Menopause*, 2013 Feb;20(2):185-93. [doi: 10.1097/GME.0b013e31826f7ebf]
62. Abd El-Kader MS, Al-Jiffri O, Ashmawy EM. Impact of weight loss on markers of systemic inflammation in obese Saudi children with asthma. *Afr Health Sci*, 2013 Sep;13(3):682-8. [doi: 10.4314/ahs.v13i3.23]
63. Donges CE, Duffield R, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Edge JA. Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2013 Jul;38(7):779-88. [doi: 10.1139/apnm-2012-0443]
64. Toledo AC, Magalhaes RM, Hizume DC, Vieira RP, Biselli PJ, Moriya HT, Mauad T, Lopes FD, Martins MA. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J*, 2012 Feb;39(2):254-64. [doi: 10.1183/09031936.00003411]