

## اثر دو شدت تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت به انسولین در مردان چاق غیر فعال

جواد مهربانی<sup>۱</sup>، ارسلان دمیرچی<sup>۲</sup>، فرهاد رحمانی نیا<sup>۳</sup>

۱. استادیار دانشگاه گیلان\*

۲. دانشیار دانشگاه گیلان

۳. استاد دانشگاه گیلان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۳/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۰۷

### چکیده

پژوهش حاضر با هدف ارزیابی اثر دو شدت تمرین هوازی بر تغییرات لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) روی ۲۷ مرد چاق غیر فعال (سن =  $43.9 \pm 5$  سال، شاخص توده بدن =  $1/5 \pm 31/8$   $(kg/m^2)$  و  $VO_{2max} = 31/8 \pm 1/8$   $(ml/kg/min)$ ) انجام شد. آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی شدت متوسط، شدت بالا و بی‌تمرین تقسیم شدند. گروه‌های تمرین در یک برنامه دوییدن روی نوارگردان (۱۲ هفته، هفته‌ای ۳ جلسه و هر جلسه ۴۵ دقیقه) شرکت کردند. شدت تمرین برای گروه اول برابر با ۴۵-۵۵ و برای گروه دوم برابر با ۶۵-۷۵ درصد  $VO_{2max}$  بود. نتایج آزمون ANOVA نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معناداری در مقادیر لیپوکالین-۲ سرم (از  $53/11 \pm 11/2$  به  $43/5 \pm 8/1$   $(\mu g/L)$ ) آزمودنی‌های گروه شدت بالا شده بود ( $p < 0.05$ ) و این کاهش، نسبت به گروه‌های شدت متوسط (از  $52/2 \pm 10/3$  به  $47/5 \pm 8/5$   $(\mu g/L)$ ) و بی‌تمرین (از  $54/1 \pm 9/7$  به  $53/2 \pm 11/9$   $(\mu g/L)$ ) معنادار بود ( $p < 0.05$ ). تمرین هوازی کاهش معناداری را در مقادیر اینترلوکین-۱ بتا گروه‌های شدت بالا (از  $1721/51 \pm 315$  به  $1429/85 \pm 218$   $(pg/mL)$ ) و شدت متوسط (از  $1684/26 \pm 289$  به  $1344/12 \pm 302$   $(pg/mL)$ ) ایجاد کرده بود ( $p < 0.05$ ). در میزان کاهش، بین دو گروه تفاوت معناداری دیده نشد؛ اما نسبت به گروه بی‌تمرین (از  $1701/65 \pm 254$  به  $1711/82 \pm 272$   $(pg/mL)$ ) به‌طور معناداری کمتر بود ( $p < 0.05$ ). شاخص مقاومت به انسولین نیز در دو گروه شدت متوسط (از  $3/01 \pm 0/8$  به  $2/61 \pm 0/8$ ) و شدت بالا (از  $2/87 \pm 0/9$  به  $1/84 \pm 0/6$ ) به‌طور معناداری کاهش یافته بود ( $p < 0.05$ ) و نسبت به گروه بی‌تمرین (از  $2/95 \pm 0/7$  به  $3/11 \pm 0/9$ ) نیز اختلاف معناداری مشاهده شد ( $p < 0.05$ ). به‌طور کلی، این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند برای کاهش مقادیر لیپوکالین-۲ نسبت به اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت به انسولین، احتمالاً به تمرین با شدت بالاتری از ۴۵-۵۵ درصد  $VO_{2max}$  نیاز است.

**واژگان کلیدی:** شدت تمرینات هوازی، چاقی، التهاب، لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا، و مقاومت به انسولین

## مقدمه

چاقی از مهمترین عوامل خطرزای ابتلا به بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های دستگاه قلب و عروق و دیابت-۲ (T2DM)<sup>۱</sup> است (۱). هرچند جزئیات حوادث مولکولی که چاقی را با بروز این بیماری‌ها مرتبط می‌سازد، تا اندازه‌ای ناشناخته است؛ اما شواهد نشان می‌دهد التهاب سیستمی (۳،۲،۱) و عواملی مانند توده چربی و هورمون‌های ترشحی از بافت چربی، در بروز بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق و دیابت-۲ مؤثرند (۴). مقاومت به انسولین، التهاب و دیس‌لیپیدمی نشان-دهنده رابطه چاقی، دیابت-۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی هستند؛ اما عوامل مسئول این اتفاقات به‌طور کامل روشن نشده است. در این باره، دو زمینه رایج، یکی توجه و تمرکز روی چربی درون‌بافتی و دیگری روی ترشحات درون‌ریز ادیپوسیت‌ها (۵) اهمیت زیادی دارد. مطالعات گوناگونی نشان داده‌اند که افزایش سطح فعالیت بدنی از جمله تمرینات هوازی در کاهش توده چربی برخی متغیرهای بیوشیمیایی (هورمونی) که موجب بروز التهاب در بدن می‌شوند (۶) و همچنین افزایش حساسیت به انسولین و کاهش گلوکز اضافی خون (۷) اثر مثبتی دارد. برخی عوامل بیوشیمیایی ترشحی از ادیپوسیت‌ها که به‌عنوان شاخص‌های التهابی مطرح هستند، در تنظیم هزینه انرژی (۸)، عمل انسولین (۹) و بروز برخی اختلالات متابولیک اثرگذارند. این عوامل می‌توانند به‌طور مستقیم تحمل ناپذیری گلوکز و مقاومت به انسولین را با ایجاد اختلال در فرآیند متابولیسم گلوکز و انسولین تحریک کنند (۳). در بین این عوامل، لیپوکالین-۲ (Lcn2)<sup>۲</sup> به‌عنوان یک مارکر دقیق و مهم مرتبط با چاقی و متابولیسم گلوکز معرفی شده (۱۰،۴،۲) و اخیراً گزارش شده این ادیپوسایتوکاين با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است (۱۱). همچنین، ترشح لیپوکالین-۲ با عواملی که موجب مقاومت به انسولین می‌شود، مانند هایپرانسولینمی و هایپرگلیسمی، بالا می‌رود (۱۱). به‌علاوه، غلظت لیپوکالین-۲ در افراد چاق نسبت به لاغر بیشتر است (۱۰). این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً بالا بودن توده چربی مسئول افزایش غلظت این پروتئین در جریان خون افراد چاق است (۲). این در حالی است که حتی پس از انجام تمرینات بدنی طولانی مدت که با شدت متوسط انجام شده، با وجود کاهش وزن زنان چاق، تغییر معناداری در مقادیر لیپوکالین-۲ مشاهده نشده است (۱). برخی محرک‌های التهابی ترشحی از بافت ادیپوسیت مانند اینترلوکین-۱ (IL-1)<sup>۳</sup> که با

- 
1. Type 2 diabetes mellitus
  2. Lipocalin-2
  3. Interleukin-1

مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۱۲) نیز می‌تواند به‌طور قابل ملاحظه‌ای ترشح لیپوکالین-۲ را در ادیپوسیت‌ها تحریک کند (۱۳). به‌نظر می‌رسد سطوح خونی این سایتوکاین نیز در اثر فعالیت‌های بدنی که یک روش مناسب برای کاهش وزن و توده چربی است، دچار تغییر می‌شود. اجرای فعالیت‌های بدنی در طولانی مدت اثر ضد التهابی دارد (۱۴) و در بهبود تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی-عروقی مؤثر است (۱۵). در یک مطالعه، گزارش شده پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقادیر اینترلوکین-۱ بتا به عنوان یک شاخص پیش التهابی مهم، به‌طور معناداری افزایش یافت (۱۶)؛ و از آن جایی که لیپوکالین-۲ نیز در پاسخ به التهاب ترشح می‌شود، رابطه این دو متغیر اهمیت می‌یابد. همچنین در مطالعه قبلی مشاهده شد که پس از یک نوبت تمرین شدید وامانده‌ساز، مقادیر خونی این سایتوکاین‌ها به‌طور معناداری افزایش یافت (۱۷). هرچند تاکنون سطوح خونی لیپوکالین-۲ پس از یک دوره تمرینات بدنی با شدت بالا مورد بررسی قرار نگرفته؛ اما پس از تمرینات بدنی با شدت متوسط، تغییری در آن مشاهده نشده است (۱).

درباره اینترلوکین-۱ بتا، شیخ الاسلامی وطنی و همکاران (۱۳۸۹) گزارش کردند که اجرای تمرینات مقاومتی به مدت ۶ هفته و با شدت متوسط و بالا تأثیری بر مقادیر اینترلوکین-۱ بتا مردان جوان سالم ندارد (۱۸). مرور پیشینه پژوهشی نمی‌تواند مدرک مناسب و دقیقی از اثر شدت‌های مختلف تمرینات هوازی بر غلظت لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱ بتا ارائه کند. زیرا همان‌گونه که اشاره شد، تاکنون پژوهش‌های زیادی درباره اثر فعالیت بدنی بر این ادیپوسایتوکاین‌ها انجام نشده و به‌ویژه درباره لیپوکالین-۲، مطالعات بسیار اندک است. تنها چوی و همکاران (۲۰۰۹) آثار تمرین بر لیپوکالین-۲ را مورد بررسی قرار داده‌اند که نتیجه آن هم معنادار نبودن تغییرات غلظت لیپوکالین-۲ پس از دوازده هفته تمرین با شدت متوسط در زنان چاق بوده است (۱). بنابراین، این فرضیه و ضرورت قابل طرح است که احتمالاً دلیل اصلی عدم اثرگذاری برنامه آن‌ها، شدت تمرین بوده است و به‌نظر می‌رسد تمرین با شدت بالاتر ممکن است سطوح این ادیپوسایتوکاین را کاهش دهد. هم‌چنین، با مطالعه روی مردان تأثیر توده عضلانی که در برداشت بیشتر گلوکز خون مؤثر است، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. این ویژگی احتمالاً در بهبود مقاومت انسولین و اینترلوکین-۱ بتا و لیپوکالین-۲ مؤثر خواهد بود. از سوی دیگر، از آن جا که شدت تمرین اصلی‌ترین عامل مؤثر در نتایج تمرینی است، ارزیابی تأثیر شدت تمرینات بر سطوح خونی این متغیرها دارای اهمیت است. این فرضیه نیز وجود دارد که هر چه انرژی مصرفی هنگام فعالیت ورزشی بیشتر باشد و ارگانسیم تحت فشار متابولیک بالا قرار گیرد، کاهش توده چربی مشهودتر است (۱۹) و احتمالاً می‌تواند

سطوح لیپوکالین-۲ خون را تحت تأثیر قرار دهد. این موضوع که آیا تغییر در شدت تمرین اثری بر ادیپوسایتوکاین‌های التهابی دارد، روی تعدادی از آن‌ها بررسی شده است (۱۹)؛ اما اثر شدت تمرین بر سطوح خونی لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱، بتا، نیازمند ارزیابی‌های بیشتری است. بنابراین، در پژوهش حاضر تفاوت دو برنامه تمرین هوازی ۱۲ هفته‌ای با شدت بالا و متوسط بر سطوح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱، بتا و شاخص مقاومت به انسولین مردان چاق سالم مورد بررسی قرار گرفت.

### روش پژوهش

از بین افراد چاق ۳۵-۵۰ ساله داوطلب، تعداد ۲۷ نفر که شاخص توده بدن برابر یا بیشتر از ۳۰ ( $\text{kg/m}^2$ ) داشتند، به‌طور تصادفی به سه گروه تمرین هوازی با شدت متوسط، تمرین با شدت بالا و بی‌تمرین تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه شدت متوسط هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه ۴۵ دقیقه با شدت ۴۵-۵۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی (حدود ۶۵-۵۰ درصد بیشینه ضربان قلب) و گروه شدت بالا هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه ۴۵ دقیقه با شدت ۶۵-۷۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی (حدود ۸۵-۷۰ درصد بیشینه ضربان قلب) به مدت ۱۲ هفته روی نوارگردان تمرین کردند. آزمودنی‌های گروه بی‌تمرین نیز تنها در آزمون‌های ابتدایی و انتهایی شرکت کردند. در دو هفته اول، شدت در حداقل مقدار تعیین شده و به تدریج بر شدت تمرینات افزوده شد. شدت فعالیت در هر جلسه با روش ضربان قلب بیشینه و معادل سازی آن با روش کاروون محاسبه شد.

در ارزیابی اولیه افرادی که سابقه بیماری‌های مزمن مانند انواع دیابت، سکت قلبی و فشار خون بالا نداشتند و حداقل ۲ روز در هفته و بیش از ۲۰ دقیقه و دست‌کم در مدت ۶ ماه پیش از برنامه در فعالیت‌های ورزشی و برنامه‌های کاهش وزن شرکت نمی‌کردند و از داروهای اشتها آور، ضدالتهابی و استاتین‌ها استفاده نمی‌کردند و سیگار و مواد مخدر مصرف نمی‌کردند و مبتلا به بیماری‌های حاد و مُزمن کلیوی نبودند، به‌عنوان آزمودنی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها رضایت‌نامه و فرم آمادگی شرکت در تمرینات و فرم ثبت رژیم غذایی را تکمیل کردند. برای اندازه‌گیری هزینه انرژی از پرسشنامه فعالیت بدنی بوجارد (۲۰) استفاده شد. بر اساس این پرسشنامه، آزمودنی‌ها عدد مربوط به ارزش فعالیت خود را طبق راهنمای تکمیل آن در یک روز فرد، یک روز زوج و یک روز تعطیل در خانه-هایی که نماینده ۱۵ دقیقه بود، وارد کردند. به این منظور روزهای یکشنبه، چهارشنبه و جمعه انتخاب شدند و در سه نوبت پیش‌آزمون، هفته ششم و هفته پایانی (جمعاً ۹ روز) در اختیار

آزمودنی‌ها قرار گرفت. ترکیب بدن آزمودنی‌ها با روش مقاومت بیوالکتریک و با دستگاه Inbody 3.0 ساخت گره جنوبی و  $VO_2max$  با پروتکل بروس (۲۱) و با کمک دستگاه گاز آنالایزر مدل Quark b<sup>2</sup> ساخت ایتالیا اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی متغیرها پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتای شبانه، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ بازویی هر فرد گرفته و بلافاصله نمونه خونی درون لوله‌های ضد انعقاد محتوی EDTA<sup>۱</sup> ریخته شد. نمونه‌ها در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، با سرعت ۲۰۰۰ rpm و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس پلاسما و سرم به طور جداگانه در لوله‌های علامت‌گذاری شده ریخته شده و برای اندازه‌گیری متغیرهای خونی در دمای ۲۰- درجه فریز شدند. برای به حداقل رساندن آثار تمرین بر نمونه‌های خونی، آزمودنی‌ها پنج روز پیش از آن، هیچ‌گونه تمرین ورزشی نداشتند. خون‌گیری بین ساعت ۸-۱۱ صبح انجام شد تا ریتیم شبانه‌روزی ترشح هورمون‌ها رعایت شده باشد. لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱ بتا به ترتیب با کیت مخصوص (Pharmigen, San Diego, CA, ) و (R & D systems, minneapolis, MN, USA) (USA) به روش ELISA اندازه‌گیری شد. سطح گلوکز خون با روش کالری‌متری آنزیمی و فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت ویژه گلوکز ساخت شرکت پارس آزمون ایران اندازه‌گیری شد. مقادیر انسولین نیز با روش ELISA و استفاده از کیت رادیوایمنواسی<sup>۲</sup> مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. برای دقت بیشتر، اندازه‌گیری‌ها در دو نوبت<sup>۳</sup> انجام شد. مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل همئوستازی (HOMA) و با معادله زیر محاسبه شد (۱۳):

$$\text{مقاومت به انسولین} = \frac{22}{5} \div (\text{گلوکز پلاسما (میلی مول/لیتر)} \times \text{انسولین پلاسما (میکرو واحد/دسی لیتر)})$$

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها آزمون کلموگروف-اسمیرنف مورد استفاده قرار گرفت. برای مقایسه بین گروهی متغیرها از آزمون‌های ANOVA یک طرفه و توکی و برای مقایسه میزان تغییرات پیش و پس از تمرینات هوازی از آزمون t همبسته استفاده شد. تحلیل آماری با SPSS ویراست ۱۶ اجرا و در سطح معناداری  $p < 0.05$  انجام شد.

1. Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
2. Human insulin-specific radioimmunoassay (RIA) kit
3. Duplicate

## نتایج

در جدول ۱ ویژگی‌های فردی، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها پیش و پس از ۱۲ هفته تمرینات هوازی ارائه شده است. نتایج آزمون t همبسته نشان داد سطح گلوکز ناشتا در هر دو گروه شدت متوسط ( $p=0/018$ ) و شدت بالا ( $p=0/003$ ) و سطح انسولین خون در گروه شدت بالا ( $p=0/028$ ) به‌طور معناداری کاهش یافته بود.

جدول ۱. شاخص‌های فردی، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها پیش و پس از ۱۲ هفته (انحراف - معیار + میانگین)

ویژگی	شدت متوسط (۹ نفر)		تمرین با شدت بالا (۹ نفر)		بی‌تمرین (۹ نفر)	
	پیش از تمرین	پس از تمرین	پیش از تمرین	پس از تمرین	پیش از تمرین	پس از تمرین
سن (سال)	۴۴/۵±۴/۹	۴۴/۵±۴/۹	۴۳/۲±۴/۶	۴۳/۲±۴/۶	۴۴/۲±۵/۴	۴۴/۲±۵/۴
وزن (کیلوگرم)	۸۹/۹±۵/۴	۸۷/۳±۵	۹۱/۲±۶/۲	۸۸/۴±۵/۷*	۹۰/۸±۶/۲	۹۰/۲±۵/۵
شاخص توده بدن (kg/m <sup>۲</sup> )	۳۱/۴±۱/۵	۳۰/۴±۱	۳۱/۸±۱/۶	۳۰/۱±۱/۱*	۳۲/۱±۱/۶	۳۲/۱±۱/۵
درصد چربی بدن	۳۰/۶±۴/۱	۲۹/۱±۴	۳۰/۰±۳/۲	۲۸/۶±۳*	۲۹/۸±۳/۷	۲۹/۹±۳/۷
دور کمر به لگن	۰/۹۶±۰/۰۳	۰/۹±۰/۰۴	۰/۹۶±۰/۰۴	۰/۹۱±۰/۰۴*	۰/۹۶±۰/۰۵	۰/۹۷±۰/۰۴
max <sub>v</sub> VO (ml/kg/min)	۳۲/۱±۲	۳۴/۵±۲/۳*	۳۱/۲±۱/۹	۳۵/۴±۲/۷*	۳۱/۱±۱/۹	۳۱/۹±۱/۷
گلوکز ناشتا (mmol/l)	۴/۸±۰/۵	۴/۳±۰/۴†	۵±۰/۵	۴/۳±۰/۵†	۴/۸±۰/۵	۴/۷±۰/۴
انسولین (U/dl)	۱۴/۵±۵/۶	۱۱/۶±۴/۲	۱۴/۱±۵/۱	۱۰/۷±۳/۹†	۱۳/۵±۴	۱۴/۲±۵/۳

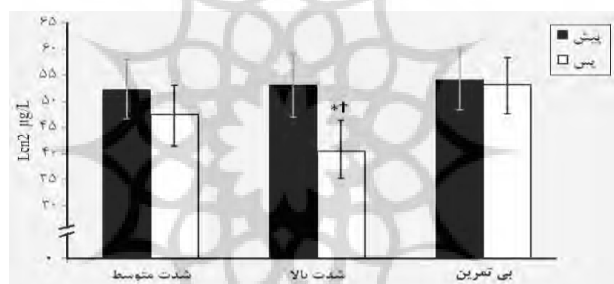
† تغییر معنادار نسبت به پیش از -تمرین با آزمون t همبسته  
\* اختلاف معنادار با گروه بی-تمرین با آزمون ANOVA ( $p > 0/05$ )

در جدول ۲ هزینه انرژی روزانه آزمودنی‌ها در هر سه گروه به غیر از جلسات تمرین ارائه شده است. اطلاعات جدول نشان می‌دهد هزینه انرژی روزانه سه گروه به یک میزان بود و تفاوت معناداری بین آنها وجود نداشته است.

جدول ۲. هزینه انرژی هفتگی آزمودنی‌ها خارج از جلسات تمرین (انحراف معیار + میانگین)

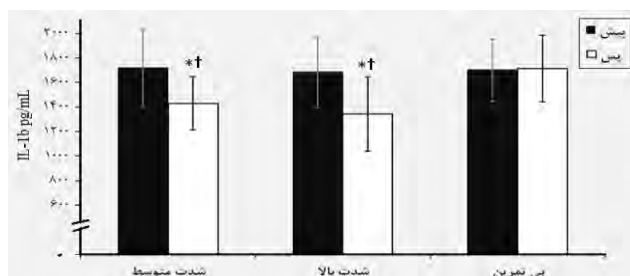
معداری	F	کیلوکالری	گروه‌ها
		۳۳۵۲/۵±۵۷۳/۹	شدت متوسط
۰/۲۴۳	۱۲/۱۷۶	۳۶۷۸/۲±۶۴۵/۶	شدت بالا
		۳۵۸۱/۲±۴۹۹/۴	بی‌تمرین

آزمون t همبسته نشان داد سطح لیپوکالین-۲ ( $p=0/046$ ; شکل ۱)، اینترلوکین-۱ بتا ( $p=0/02$ ; شکل ۲) و شاخص HOMA ( $p=0/001$ ; شکل ۳) در گروه شدت بالا و سطح اینترلوکین-۱ بتا ( $p=0/041$ ; شکل ۲) و شاخص HOMA ( $p=0/026$ ; شکل ۳) در گروه شدت متوسط کاهش معناداری یافته بودند. سایر تغییرات درون گروهی معنادار نبودند.



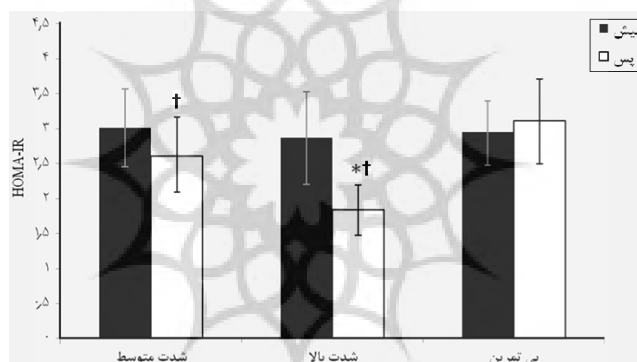
شکل ۱. سطح خونی لیپوکالین-۲ ( $\mu\text{g/l}$ )

د تغییر معنادار نسبت به پیش‌آزمون ( $p < 0/05$ ) \* اختلاف معنادار با گروه شدت متوسط و بی‌تمرین  
 آزمون‌های ANOVA یک طرفه و توکی تفاوت معناداری را در سطوح لیپوکالین-۲ ( $p=0/036$ ) و  
 اینترلوکین-۱ بتا ( $F=8/63$ ; شکل ۱) و اینترلوکین-۱ بتا ( $p=0/002$  و  $F=11/801$ ; شکل ۲) در گروه با شدت بالا و  
 متوسط با گروه بی‌تمرین و شاخص HOMA در گروه شدت بالا نسبت به گروه شدت متوسط و  
 بی‌تمرین ( $p=0/035$  و  $F=7/659$ ; شکل ۳) نشان دادند. سایر تفاوت‌های بین گروهی معنادار  
 نبودند.



شکل ۲. سطح خونی اینترلوکین-۱ بتا (pg/mL)

تغییر معنادار نسبت به پیش‌آزمون ( $p < 0.05$ ) اختلاف معنادار با گروه بی‌تمرین



شکل ۳. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA)

تغییر معنادار نسبت به پیش‌آزمون ( $p < 0.05$ ) \* اختلاف معنادار با گروه بی‌تمرین

## بحث و نتیجه گیری

از لیپوکالین-۲ به عنوان یک میانجی چاقی و مقاومت به انسولین و دیگر اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی نام برده شده است (۲،۳،۱۱،۲۳). به نظر می‌رسد همین ارتباط بین چاقی و بروز التهاب و ابتلا به بیماری‌های مزمن، توجه به لیپوکالین-۲ را به عنوان یک شاخص التهابی برای پژوهشگران برانگیخته است. این در حالی است که عملکرد فیزیولوژیک این پروتئین به ویژه در اثر سازگاری به فعالیت‌های بدنی، به جز در مطالعه چوی و همکاران (۱) و ارزیابی اثر کوتاه مدت آن (۱۷) تاکنون در نمونه‌های انسانی مورد بررسی قرار نگرفته است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد، مقادیر خونی



این ادیپوسایتوکاین در گروه تمرین با شدت بالاتر به طور معناداری کاهش یافته بود و در گروه با شدت پایین‌تر، با وجود کاهش، تغییرات معنادار نبود. شاید این کاهش به ماهیت تمرینات با شدت بالاتر برمی‌گردد که هر چند در کوتاه مدت موجب بروز التهاب می‌شود (۲۴)، اما در طولانی مدت اثر ضد التهابی دارد و با کاهش در توده چربی، احتمال ابتلا به مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۱۹). از آن جایی که تمرینات بدنی منظم بر سایر مارکرهای التهابی و عوامل خطرزای قلب و عروق مانند تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته پایین و کلسترول تام اثر مثبت دارد (۱،۲۲)، کاهش مقادیر لیپوکالین-۲ به دنبال تمرینات بدنی منظم، به عنوان یک فرضیه مطرح است. این نکته نیز قابل ذکر است که کاهش غلظت لیپوکالین-۲ سرُم با کاهش در التهاب و شاخص مقاومت به انسولین همراه است (۲۳). این موضوع که چرا سطوح این سایتوکاین پس از تمرین با شدت متوسط کاهش نیافته است، احتمالاً به عوامل دیگری از جمله تغییرات هورمونی و متابولیسم سوبسترا برمی‌گردد که در این پژوهش مورد بررسی قرار نگرفته است. احتمالاً چنانچه فعالیت بدنی با شدت بالا انجام شود، علاوه بر کاهش مقاومت به انسولین، مقادیر این ادیپوسایتوکاین در خون نیز کاهش می‌یابد. چوی و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که سه ماه تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط، با وجود کاهش در مقادیر سرمی لیپوکالین-۲، نتوانسته موجب کاهش معنادار آن در زنان چاق میان‌سال شود (۲۲)؛ یافته ما در گروه تمرین با شدت بالاتر، با گزارش چوی و همکاران مغایرت دارد. این تفاوت با چند دلیل قابل توجیه است. شاید یکی از دلایل، کاهش مقاومت به انسولین و هم چنین کاهش مقادیر سرمی لیپوکالین-۲ در گروه با شدت بالاتر بود. در حالی که در مطالعه چوی و همکاران با وجود کاهش وزن زنان چاق و با وزن مطلوب، اختلاف معناداری بین مقادیر سرمی لیپوکالین-۲ و شاخص مقاومت به انسولین، مشاهده نشد (۱). به نظر می‌رسد مقاومت به عمل انسولین بر سطوح خونی این ادیپوسایتوکاین اثرگذار است. هرچند، آن‌ها زنان میان‌سال را به‌عنوان گروه مورد مطالعه انتخاب کرده بودند و این در حالی است که توده عضلانی مردان بیشتر از زنان است و شاید برداشت بیشتر گلوکز خون به دلیل فعال شدن AMP کیناز و افزایش تعداد گیرنده‌های انسولین، افزایش حامل GLUT4 و گلیکوژن سنتتاز عضلات در اثر فعالیت بدنی، از علل کاهش مقاومت به انسولین باشد (۱۹،۲۴). گزارش شده انجام فعالیت بدنی منظم علاوه بر افزایش تعداد گیرنده‌ها و حامل‌های GLUT4، در برداشت آن توسط عضلات تأثیرگذار است (۲۵). این چالش ممکن است با کاهش معنادار در مقادیر سرمی لیپوکالین-۲ نیز تا حدودی مورد تأیید قرار گیرد. رابطه معنادار مستقیمی بین کاهش سطوح خونی لیپوکالین-۲ سرُم و شاخص مقاومت به انسولین

وجود دارد (۷). این که آیا لیپوکالین-۲ در برداشت سلولی گلوکز اثرگذار است یا کاهش آن دلیلی برای کاهش مقاومت به انسولین است، نیاز به مطالعات بیشتری دارد. البته، وانگ و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند یکی از دلایل کاهش مقاومت به انسولین در موش‌ها، کنترل عمل لیپوکالین-۲ توسط یک نوع آنتی بادی خنثی است که اثر این ادیپوسایتوکاین را در بروز التهاب، کاهش می‌دهد (۲). احتمالاً رابطه لیپوکالین-۲ با HOMA-IR و گلوکز حالت ناشتا، منعکس کننده یک ارتباط ویژه بین این ادیپوسایتوکاین و حساسیت به انسولین در کبد یا گلوکز خروجی از آن است و نه حساسیت به انسولین محیطی (۲۶)؛ هر چند، این ادعا نیاز به بررسی بیشتر و دقیق‌تری دارد. در مطالعه حاضر شاخص HOMA در هر دو گروه تمرین کاهش یافته بود. به نظر می‌رسد بهبود عملکرد یا تعداد حامل‌های GLUT4، یکی از دلایل کاهش مقاومت به انسولین بوده که بیان این مطلب با توجه به هدف مطالعه با احتیاط انجام می‌شود. یکی دیگر از دلایل کاهش مقاومت به انسولین، احتمالاً بهبود در عملکرد گیرنده‌های انسولین بر اثر افزایش توان هوازی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های اکسایشی مرتبط با متابولیسم هوازی که روی عمل انسولین اثر می‌گذارند، مانند آنزیم سیتوکروم-C اکسیداز باشد (۲۷). در این مطالعه،  $VO_{2max}$  که شاخصی از توان هوازی است، افزایش معناداری را در هر دو گروه تمرین نشان داد و احتمالاً این شرایط توانسته علاوه بر کاهش بافت چربی و بهبود ترکیب بدن، موجب بهبود عمل آنزیم‌های اکسایشی شود. از آنجایی که این آنزیم‌ها اندازه‌گیری نشده است، بحث در این باره نیاز به مطالعه دیگری دارد. کاهش لیپوکالین-۲ با کاهش در مقادیر BMI، دور کمر و WHR همراه است (۲۳). احتمالاً شدت بالای تمرینات هوازی طولانی مدت که بر ترکیب بدن و توان هوازی اثر مثبت دارد، بر کاهش مقادیر سرمی این ادیپوسایتوکاین تأثیرگذار بوده است. بنابراین شاید بهترین راهکار برای دستیابی به چنین شرایطی، پیشگیری و درمان چاقی با افزایش سطح فعالیت بدنی تا شدت بالا باشد. البته به نظر می‌رسد احتمالاً افزایش هزینه انرژی در هنگام تمرینات بدنی، با افزایش شدت تمرین از متوسط به شدت بالا و به دنبال آن افزایش هزینه انرژی کل در طی دوره سه ماهه تمرینات و پیامد آن کاهش وزن و کاهش توده چربی بیشتر، در کاهش مقادیر خونی لیپوکالین-۲ گروه با شدت بالا موثر بوده است.

کاهش در مقادیر لیپوکالین-۲ می‌تواند ناشی از اثر اینترلوکین-۱ بتا باشد. گزارش شده اینترلوکین-۱ بتا به عنوان یک تنظیم کننده مستقیم و اصلی لیپوکالین-۲ از بافت ادیپوسیت است که ترشح و به دنبال آن غلظت خونی آن را تنظیم می‌کند (۱۳-۱۱). بر این اساس، به نظر می‌رسد این رابطه بین اینترلوکین-۱ بتا، لیپوکالین-۲ و ابتلای به مقاومت به انسولین احتمالاً به صورت یک چرخه

برهم گذار باشند. سامر و همکاران<sup>۱</sup> (۲۰۰۹) برای اولین بار اینترلوکین-۱ بتا را به عنوان تنظیم کننده اصلی در بیان و ترشح لیپوکالین-۲ در بافت ادیپوسیت معرفی کرده اند (۱۱). در مطالعه حاضر، غلظت اینترلوکین-۱ بتا در دو گروه تمرین، کاهش معناداری را نشان داد. این یافته مشابه گزارش گلدهامر و همکاران<sup>۲</sup> (۲۸) و مقرنسی و همکاران (۲۹) است که کاهش سطوح اینترلوکین-۱ بتا را پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی نشان دادند. بر این اساس، احتمالاً می توان کاهش لیپوکالین-۲ در گروه تمرین با شدت بالاتر را نتیجه ای از اثر کاهشی اینترلوکین-۱ بتا دانست. این سایتوکاین در افزایش التهاب در بافت های مختلف تأثیر بسزایی دارد و این کار را با افزایش نفوذپذیری و مهاجرت لکوسیت های خون به محل بروز عفونت و التهاب انجام می دهد (۲۸). به طور کلی، یکی از راهکارها و استراتژی های مهم برای کاهش شاخص های التهابی مانند لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱ بتا و پیامدهای احتمالی آنها، انجام فعالیت های بدنی منظم (۳۰) و کاستن از وزن اضافه بدن، به ویژه توده چربی است (۲). احتمالاً تمرینات منظم بدنی با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین های ضدالتهابی، میزان رهاش میانجی های التهابی از جمله اینترلوکین-۱ بتا را از بافت چربی مهار می کند (۳۰). بر این اساس به نظر می رسد کاهش سطوح خونی این شاخص احتمالاً ناشی از اثر ضد التهابی تمرین بوده و با افزایش شدت تمرین به تدریج این سازگاری افزایش می یابد. به طور کلی، به نظر می رسد مقادیر اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت به انسولین، با اجرای تمرینات با شدت متوسط در افراد چاق کاهش می یابد و مقادیر این ادیپوسایتوکاین احتمالاً در شدت های بالاتر با کاهش مقادیر خونی لیپوکالین-۲ همراه است.

### تقدیر و تشکر

پژوهشگران از معاونت پژوهشی دانشگاه گیلان به عنوان حامی مالی این مطالعه و از کلیه آزمودنی های شرکت کننده نهایت سپاسگزاری را دارند.

- 
1. Sommer et al
  2. Goldhammer et al

## منابع

- 1) Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women, *Clin Endocrin*, 2009; 70:569-74.
- 2) Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans, *Clin Chem*, 2007; 53(1):34-41.
- 3) Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages, *Molec Endocrin*, 2008; 22(6):1416-26.
- 4) Fu Y, Luo N, Klein R, and Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation, *J Lipid Res*, 2005; 46:1369-79.
- 5) Shah A, Mehta N, and Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease, *J Parent Ent Nutr*, 2008; 32(6):638-44.
- 6) Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease, *Biochem Soc T*. 2007; 35: 1295-7.
- 7) Ward GM. The effects of life style activity modification (LAM) or a structured exercise program on non-traditional cardiovascular (CVD) risk factors in African-American women (thesis for the degree master of science), The University of North Carolina; 2006.
- 8) Havel P. control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin, *Curr Opin Lipodol*, 2002; 13:51-9.
- 9) Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise, *J Appl Physiol*, 2005; 99:757-64.
- 10) Esteve E, Ricart W, and Fernandez-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin, *Diabetes Care*, 2009; 32(2): 362-7.
- 11) Sommer G, Weise S, Kralisch S, et al. Lipocalin-2 is induced by interleukin-1 in murine adipocytes in vitro, *J Cell Biochemistry*, 2009; 106:103-8.
- 12) Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin-1 $\beta$  induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro, *Regul Peptides*, 2009; 154:102-6.
- 13) Jayaraman A, Roberts KA, and Lee K, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1 a aprooocccanll ysis, *Bodhhlmlol Bocong*, 20059 9l5502-15.
- 14) Das UN. Anti-inflammatory nature of exercise, *Nutrition*, 2004; 20:323-6.

- 15) US, Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans: Be Active, Healthy, and Happy! [www.health.gov/paguidelines](http://www.health.gov/paguidelines), 2008; 55.
- 16) Baum M, Klopping-Menke, Muller-Steinhardt M, et al. 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; 79:500-3.
- 17) Damirchi A, Rahmani-nia F, and Mehrabani J. Lipocalin-2: response to a short-term treadmill protocol in obese and normal-weight men. *J Hum Sport Exerc*, 2011; 6(1):59-67.
- 18) Sheikholeslami Vatani D, Ahmadi S, Mojtahedi H, et al. Influence of different intensities of resistance exercise on inflammatory markers in young healthy men. *Iran J Endocrin Met*, 2011; 12(6): 618-25. [Persian].
- 19) Mohebbi H, Moghadasi M, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia F, Noroozi H. Effect of 12 weeks life-style activity modification (LAM) on adiponectin gene expression and plasma adiponectin in obese men, *Iran J Endocrin Met*, 2009; 12(1): 25-33. [Persian].
- 20) Bouchard CA, Tremblay CL, Eblanc et al. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr*, 1983; 37:461-7.
- 21) Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease, *Am Heart J*, 1973; 85:546-62.
- 22) Graham TE, Yang Q, Bluher M et al. Retinol-binding protein 4 and insulin-resistance in lean, obese, and diabetic subjects, *N Engl J Med*, 2006; 354:2552-63.
- 23) VanDam RM, Hu FB. Lipocalins and insulin resistance: etiological role of retinol-binding protein 4 and lipocalin-2? *Clin Chem*, 2007; 53(1):5-7.
- 24) DeGraaf-Roelfsema E, Keizer HA, van Breda E, et al. Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining: a review with emphasis on the horse, *Vet Quart*, 2007; 29:82-101.
- 25) Ciolac EG and Guimaraes GV. Physical exercise and metabolic syndrome, *Rev Bras Med Esporte*, 2004; 10:325-30.
- 26) Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans, *Diabetes Care*, 2006; 29:1909-14.
- 27) Youngren JF, Keen S, Kulp J, et al. Enhanced muscle insulin receptor autophosphorylation with short-term aerobic exercise training, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 280: 528-33.
- 28) Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients, *Int J Cardiol*, 2005; 100:93-9.

29) Mogharnasi M, Gaeini AA, Sheykholeslami Vatani D. Effects of a period of detraining following an aerobic exercise program on new inflammatory markers. Res Sports Sci (Sport Physio), 2009; 24:77-92. [Persian].

30) Petersen AMW, and Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise, J Appl Physiol, 2005; 98:1154-62.

ارجاع دهی به روش ونکوور:

مهربانی جواد، دمیرچی ارسلان، رحمانی نیا فرهاد. اثر دو شدت تمرین هوازی بر سطوح لیبوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت به انسولین در مردان چاق غیرفعال. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۳؛ ۲۱(۲):۹۵-۱۰۸.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی  
پرتال جامع علوم انسانی

**Effect of Two Aerobic Exercise Intensities on Lipocalin-2,  
Interleukin-1 $\beta$  Levels, and Insulin Resistance Index in Sedentary  
Obese Men**

**J. Mehrabani<sup>1</sup>, A. Damirchi<sup>2</sup>, F. Rahmaninia<sup>3</sup>**

1. Assistance professor of University of Guilan\*
2. Associated professor of University of Guilan
3. Professor of University of Guilan

**Received date: 2013/05/25**

**Accepted date: 2013/09/29**

---

**Abstract**

The present study was investigated the effects of two aerobic exercise intensities on lipocalin-2 (Lcn2), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) and insulin resistance index (HOMA-IR) in 27 sedentary obese men (aged: 43.9  $\pm$  5 yrs, BMI: 31.8 $\pm$ 1.5; mean $\pm$ SD and VO<sub>2</sub>max: 31.8 $\pm$ 1.8) that have been selected randomly among volunteers. The participants divided into three equal groups: moderate intensity (45-55% Vo<sub>2</sub>max); high intensity (65-75% Vo<sub>2</sub>max); and untrained control group. Participants in both exercise training groups were completed a 12 weeks treadmill running (45 min/session; 3 d/week). The ANOVA test showed a significant decrease of serum Lcn2 (53.1 $\pm$ 11.2 to 43.5 $\pm$ 8.1  $\mu$ g/L) in moderate intensity (52.2 $\pm$ 10.3 to 47.5 $\pm$ 8.5  $\mu$ g/L) and detrained groups (54.1 $\pm$ 9.7 to 53.2 $\pm$ 11.9  $\mu$ g/L) than baseline. This decrease was significantly different with other groups (p<0.05). Also, there was not any change in high intensity group after exercise than baseline. Indeed, a significant decrease was observed in IL-1 $\beta$  serum concentration in moderate intensity (1721.51 $\pm$ 315 to 1429.85 $\pm$ 218 pg/mL) and high intensity groups (1684.26 $\pm$ 289 to 1344.12 $\pm$ 302 pg/mL) after exercise training (p<0.05). This decreases in both exercise training groups were significantly different with detrained (1711.82 $\pm$ 272 to 1701.65 $\pm$ 254 pg/mL) (p<0.05). In HOMA-IR values, a decrease was observed in moderate (3.01 $\pm$ 0.8 to 2.61 $\pm$ 0.8) and high intensity groups (2.87 $\pm$ 0.9 to 1.84 $\pm$ 0.6) after exercise training to compare with baseline (p<0.05). This decreases in both exercise groups were significantly different with detrained (2.95 $\pm$ 0.7 to 3.11 $\pm$ 0.9), too (p<0.05). In conclusion, the findings suggest that for decrease of Lcn2, in comparison with IL-1 $\beta$  and HOMA-IR, perhaps its need to weight loss and participation in exercise training intensity with more than 45-55% VO<sub>2</sub>max.

**Keywords:** Aerobic training intensity, Obesity, Inflammation, Lipocalin-2, Interleukin-1 $\beta$ , Insulin resistance

---

\* Corresponding author

E-mail: mehrabanij@gmail.com