



Comparison effects of six weeks aerobic, resistance and concurrent exercise on plasma levels of IL-10/TNF- α ratio and insulin resistance index in diabetic male Wistar rats

Mojtaba Khaki^{1*}, Abbasali Gaeini², Aliasghar Ravasi²

1. PhD Student in Sport Sciences (Exercise Biochemistry), Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.
2. Full Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Aim: The inflammatory factors can be considered as one of the important factors involved in metabolic disorders and diabetes. The identifying of the best type of exercise training has been considered as an important method for reducing inflammation. The purpose of this study was to compare the effects of six weeks aerobic, resistance and concurrent exercise trainings on plasma levels of IL-10/TNF- α ratio and insulin resistance index in diabetic male Wistar rats. **Materials and Methods:** The research was performed as an experimental research method. Statistical population were consisted of male Wistar rats with a weight range of 130 to 150 gr. Forty male Wistar rats were randomly divided into five groups (n=8) including resistance training (intensity about 60% one repetition maximum), aerobic training (intensity of 50-60% VO_{2max}), concurrent training, diabetic control and inactive healthy control groups. All groups performed their relevant exercises for six weeks/three times in each week. Forty eight hours after of last training session, blood samples were taken directly from the heart and blood data were collected. Inflammatory factors and insulin resistance were measured by ELISA and HOMA-IR methods respectively. The one-way analysis of variance and LSD post hoc statistical methods were applied at a significant level of $p \leq 0.05$. **Results:** Levels of IL-10/TNF- α ratio in diabetic control ($p=0.001$), aerobic training ($p=0.02$), resistance training ($p=0.003$) and concurrent training ($p=0.003$) groups significantly decreased compared to healthy control. On the other hand, in training groups compared to diabetic control, no significant change was observed ($p>0.05$). Moreover, insulin resistance index in aerobic, resistance and concurrent training groups ($p=0.002$, $p=0.03$ and $p=0.01$ respectively) significantly decreased compared to the diabetic control. No significant differences were observed between the training groups. **Conclusion:** Performing of resistance, aerobic and concurrent exercises for six weeks improves type II diabetes; but it probably does not have enough potential to improve the body's inflammatory conditions.

Keywords: Tumor necrosis factor alpha, Interleukin-10, Exercise training, Insulin resistance, Type II diabetes.

Cite this article:

Khaki, M., Gaeini, A.A., & Ravasi, A.A. (2022). Comparison effects of six weeks aerobic, resistance and concurrent exercise on plasma levels of IL-10/TNF- α ratio and insulin resistance index in diabetic male Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 10(22), 42-52.

* Corresponding Author, Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran; Iran;

Email: mojtaba.khaki82@yahoo.com



<https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.3938.1607>





مقایسه تاثیر شش هفته فعالیت ورزشی هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی نسبت IL-10 / TNF- α و شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های نر ویستار دیابتی

مجتبی خاکی^{۱*}، عباسعلی گائینی^۲، علی اصغر رواسی^۲

۱. دانشجوی دکترای علوم ورزشی (گرایش بیوشیمی ورزشی)، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: یکی از عوامل مهم در بروز اختلال متابولیکی و دیابت، التهاب است. مطالعه انواع فعالیت ورزشی و یافتن بهترین نوع آن، به عنوان روشی برای کاهش التهاب مورد توجه قرار گرفته است. هدف تحقیق حاضر مقایسه تاثیر شش هفته فعالیت ورزشی هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی نسبت IL-10/TNF- α و شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های نر ویستار دیابتی بود. روش تحقیق: تحقیق حاضر به صورت تجربی به اجرا درآمد. جامعه آماری رت‌های نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۳۰ تا ۱۵۰ گرم بودند. بدین منظور، تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار هشت هفته‌ای تهیه شدند و به طور تصادفی به پنج گروه هشت تایی شامل گروه‌های تمرین مقاومتی (شدت حدود ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه)، تمرین هوازی (شدت ۵۰-۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، تمرین ترکیبی، کنترل دیابتی و کنترل سالم غیرفعال؛ تقسیم گردیدند. رت‌ها به مدت شش هفته با تکرار سه جلسه در هر هفته، تمرین‌های مربوطه را انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، خون‌گیری از قلب انجام و داده‌های خونی جمع‌آوری شد. شاخص‌های التهابی با روش الایزا و مقاومت به انسولین با روش HOMA-IR اندازه‌گیری شدند. سپس با استفاده از روش‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری ۰/۰۵/۰۵ p \leq نتایج استخراج گردید. یافته‌ها: نسبت IL-10/TNF- α در گروه‌های کنترل دیابتی (p=۰/۰۰۱)، تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۲)، تمرین مقاومتی (p=۰/۰۰۳) و تمرین ترکیبی (p=۰/۰۰۳)؛ نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری پیدا کرد. در گروه‌های تمرینی نسبت به کنترل دیابتی، این شاخص تغییر معنی‌داری نکرد (p>۰/۰۵). از طرف دیگر، شاخص مقاومت به انسولین در هر سه گروه تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی (به ترتیب با p=۰/۰۰۲، p=۰/۰۰۳ و p=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری پیدا کرد. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: اجرای تمرینات مقاومتی، هوازی و ترکیبی در طول شش هفته، دیابت نوع II را بهبود می‌بخشد؛ اما احتمالاً پتانسیل کافی برای بهبود شرایط التهابی بدن را ندارد. واژه‌های کلیدی: عامل نکروز دهنده تومور آلفا، اینترلوکین-۱۰، فعالیت ورزشی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع II.

* نویسنده مسئول، آدرس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی؛

<https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.3938.1607>

پست الکترونیک: mojtaba.khaki82@yahoo.com

مقدمه

دیابت نوع II بیماری است که مشخصه اصلی آن مقاومت به انسولین در بافت هدف می‌باشد. عوامل متعددی در بروز این اختلال متابولیکی دخالت دارند که یکی از آن‌ها فرآیند التهاب است. التهاب مزمن در بدن می‌تواند به عنوان محرک مقاومت به انسولین و دیابت نوع II محسوب شود (مائو و یانگ^۱، ۲۰۱۸). مطالعه شرایط التهابی بدن با پایش نشانگرهای زیستی التهاب امکان پذیر می‌شود. عامل نکروز دهنده تومور آلفا^۲ (TNF- α) یک آدیپوسایتوکاین^۳ پیش‌التهابی است که در التهاب سیستمیک دخالت دارد و به تحریک پروتئین‌های مرحله حاد منجر می‌شود (خاکی و دیگران، ۲۰۱۷). این عامل همچنین با مهار پیام‌رسانی انسولین به درون سلول، بر متابولیسم گلوکز اثر می‌گذارد و این اختلال می‌تواند به مقاومت انسولینی، شروع بیماری دیابت نوع II و یا توسعه این بیماری منجر شود. افزایش TNF- α پلاسمایی در شرایط پیش‌التهابی و ارتباط آن با مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II تأیید شده است (ستیاتی^۴، ۲۰۲۰). این سایتوکاین موجب اختلال در مسیر پیام‌رسانی انسولین از جمله فسفوریلاسیون پروتئین سوبسترای گیرنده انسولین^۵ (IRS) می‌شود (آن^۶ و دیگران، ۲۰۱۵). مطالعات نشان داده‌اند که برخی سایتوکاین‌های بافت چربی مثل اینترلوکین-10 (IL-10) می‌توانند در حد معنی‌داری بیان ژن و سنتز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را مهار کنند (باری^۷ و دیگران، ۲۰۱۵). عامل IL-10 یکی از مهم‌ترین سایتوکاین‌های ضدالتهابی در پاسخ‌های ایمنی محسوب می‌شود که می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ناشی از آسیب بافتی را محدود کند. به علاوه، IL-10 با کاهش پاسخ‌های التهابی، از تشدید التهاب جلوگیری می‌کند و تولید سایتوکاین‌های التهابی همانند IL-6 و IL-1 را سرکوب می‌نماید (باری و دیگران، ۲۰۱۵). به علاوه، IL-10 سایتوکاینی است که آثار ضدالتهابی دارد و به عنوان آنتاگونیست^۹ آثار التهابی TNF- α بر پیام‌رسانی انسولین در سلول‌های چربی عمل می‌کند. از این رو، این شاخص به نوعی می‌تواند مانع از مقاومت به انسولین وابسته به TNF- α در سلول‌های چربی شود؛ هر چند نقش اصلی و غالب آن، کنترل التهاب است (فلورسکا^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۶).

توجه به فعالیت ورزشی به عنوان ابزاری برای درمان و بازتوانی بیماران دیابتی موضوع تازه‌ای نیست. آثار تمرین ورزشی در پیشگیری، کنترل و درمان دیابت نوع

II؛ به دنبال مطالعات زیادی گزارش شده است (اسکوئر^{۱۱} و دیگران، ۲۰۲۰). با توجه به اهمیت پیشگیری و کنترل بیماری دیابت، احتمالاً با تقویت دستگاه ضد التهابی در پی فعالیت‌های ورزشی، بتوان شانس ابتلا به دیابت نوع II ناشی از عوارض التهابی را کاهش داد. از طرف دیگر و با در نظر گرفتن اهمیت نقشی که فعالیت‌های ورزشی استقامتی و مقاومتی در کنترل این بیماری دارند و اطلاعات اندک موجود درباره آثار تمرین‌های مقاومتی و ترکیبی بر سایتوکاین‌های التهابی، و ضرورت سنجش روش‌های گوناگون تمرینی، این احتمال وجود دارد که ترکیب این گونه تمرین‌ها با بهره‌وری از زمان، بتواند روش‌های موثرتری را در مقایسه با تمرین‌های استقامتی و مقاومتی تنها، معرفی کند. مطالعات زیادی وابستگی عوامل التهابی به مقاومت به انسولین را تأیید کرده‌اند، اما آنچه ضرورت انجام پژوهش حاضر را تقویت می‌کند، این است که آیا فعالیت ورزشی می‌تواند با کاهش عوامل پیش‌التهابی مانند TNF- α و هایپیرگلیسمی^{۱۲}؛ و افزایش عوامل ضد التهابی همچون IL-10؛ فرآیند ایجاد بیماری دیابت نوع II را کند کرده و یا این بیماری را بهبود بخشد. موضوع مهم دیگر، تعیین نوع فعالیت ورزشی موثر در بهبود این بیماری است. به تازگی، مطالعاتی آثار فعالیت ورزشی بر نسبت IL-10/TNF- α را مطالعه نموده و این نسبت را به عنوان شاخص سنجش تعادل بین سایتوکاین‌های ضدالتهابی و پیش‌التهابی - به عنوان یک عامل نشانگر شرایط التهابی یا ضدالتهابی حاکم بر محیط داخلی بدن - بررسی کرده‌اند (باتیستا^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۰). هنگام و بعد از جلسات تمرین فعالیت ورزشی، هم بافت چربی و هم بافت عضلانی، مقادیر زیادتری IL-10 رها می‌کنند و این خود دلیلی بر سازوکار ضدالتهابی فعالیت ورزشی و آثار مفید آن بر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع II می‌باشد (هوپس^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۱). باتیستا و دیگران (۲۰۱۰) در پژوهشی با عنوان "تمرینات ورزشی نسبت IL-10/TNF- α را در عضلات اسکلتی موش‌ها بعد از القا بیماری انفارکتوس میوکارد^{۱۵} (MI) تغییر می‌دهد؛ نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی باعث افزایش نسبت IL-10/TNF- α در موش‌ها پس از MI می‌شود. لذا تحقیق حاضر بر خلاف بیشتر مطالعات گذشته که شاخص‌های التهابی را جداگانه بررسی کرده‌اند، از این نسبت برای بررسی شرایط التهابی محیط داخلی بدن استفاده کرده است. اکنون می‌دانیم که افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی پس از فعالیت ورزشی منظم،

1. Mau and Yung
2. Tumor necrosis factor alpha
3. Adipocytokine
4. Setyawati
5. Insulin receptor substrate

6. An
7. Interleukin 10
8. Barry
9. Antagonist
10. Florescu

11. Schauer
12. Hyperglycemia
13. Batista
14. Hopps
15. Myocardial infraction

و ۱۲ ساعت تاریکی) با امکان دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. بعد از گذشت دو هفته و ایجاد سازگاری با محیط، تعداد هشت سر رت به عنوان گروه پایلوت انتخاب و با القای دیابت به آن‌ها و سپس بررسی شرایط، از امکان انجام پژوهش اطمینان حاصل شد. با رسیدن به اطمینان، رت‌ها به صورت تصادفی به پنج گروه شامل تمرین مقاومتی، تمرین هوازی، تمرین ترکیبی (هوازی - مقاومتی)، کنترل دیابتی و کنترل سالم غیرفعال (همگی شامل هشت سر رت) تقسیم شدند. ضمناً در تمام طول مراحل انجام پژوهش، اصول اخلاقی کار با حیوان‌های آزمایشگاهی رعایت شد و قبل از شروع مطالعه، کد اخلاق با شناسه IR.SSRC.REC.1398.077 از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی دریافت گردید.

نحوه القای دیابت: دیابت ابتدا با تزریق نیکوتین آمید^۱ حل شده در محلول سالین^۲، به مقدار ۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سپس بعد از ۱۵ دقیقه، با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین^۳ (STZ) حل شده در بافر فسفات با PH معادل ۴/۵، به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن؛ به صورت درون صفاقی القا شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در رت‌ها ایجاد گردید. به منظور اطمینان از دیابتی شدن، چهار روز پس از تزریق این دارو، با ایجاد جراحی کوچک در دم رت‌ها، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر^۴ قرار داده شد و توسط دستگاه گلوکومتر قرائت گردید. قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد.

فعالیت ورزشی هوازی: فعالیت مشتمل بر یک هفته آشنایی و شش هفته تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط معادل ۶۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) مطابق جدول ۱ بود. در پایان هفته آشنایی با پروتکل تمرینی، VO_{2max} اندازه‌گیری شد. با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم برای تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، توان هوازی رت‌ها به صورت غیر مستقیم و به روش هویدال^۵ و دیگران^۶ (۲۰۰۷) بدین صورت اندازه‌گیری شد که ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} انجام شد؛ سپس آزمون با دویدن رت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه آغاز شد و در ادامه سرعت نوارگردان هر دو دقیقه به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه افزایش یافت و تا رسیدن حیوانات به حالت واماندگی ادامه داشت. ملاک رسیدن به VO_{2max} عدم افزایش VO_2 با وجود افزایش سرعت بود.

تا حدودی تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را سرکوب می‌کند و خطرات متابولیکی وابسته به التهاب مزمن، مانند دیابت را کاهش می‌دهد؛ با این حال، هنوز به طور دقیق مشخص نیست که چه نوع فعالیت ورزشی تاثیر بهتری دارد. در ارتباط با نقش انواع فعالیت‌های ورزشی بر آدیپوکاین‌های ضدالتهابی همانند IL-10 و آثار آن بر التهاب و سازوکار تأثیر آن، اطلاعات محدود و ناهم‌سویی وجود دارد. در برخی پژوهش‌ها به دنبال انجام فعالیت ورزشی، افزایش سایتوکاین‌های التهابی گزارش شده است (اسپرتا^۱ و دیگران، ۲۰۱۱)، در حالی که برخی دیگر از مطالعات به دنبال یک دوره تمرینی، تغییر معنی‌داری را در سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی گزارش نکرده‌اند (پیک^۲ و دیگران، ۲۰۱۵). بعضی پژوهشگران معتقدند که فعالیت ورزشی مقاومتی یا ترکیب تمرین هوازی و مقاومتی؛ به بهتر شدن مقاومت به انسولین منجر می‌شود (امپیر^۳ و دیگران، ۲۰۱۱). بر اساس نتایج مطالعه هوپس و دیگران (۲۰۱۱) در بیماران دیابتی نوع II، تمرینات ترکیبی (هوازی-مقاومتی) نسبت به تمرینات هوازی و مقاومتی، موجب کاهش بیشتر IL-6، TNF- α و CRP و افزایش بیشتر IL-10 می‌شوند.

در مجموع، با توجه به محدود بودن پژوهش‌های انجام شده؛ فقدان نتایج قطعی و مشخص در باره تأثیر فعالیت‌های ورزشی منظم هوازی، مقاومتی و یا ترکیب آن‌ها بر نشانگرهای التهابی و ضدالتهابی؛ احتمال متفاوت بودن میزان اثرگذاری و سازوکارهای وابسته به این سه نوع تمرین ورزشی بر شاخص‌های التهابی؛ و مشخص کردن این که میزان اثرگذاری سه نوع پروتکل ورزشی بر مقادیر قند خون ناشتا، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین چگونه است؟؛ در مطالعه حاضر به بررسی اثر شش هفته فعالیت ورزشی هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر نسبت IL-10/TNF- α و شاخص مقاومت انسولینی در رت‌های ویستار دیابتی پرداخته شد.

روش تحقیق

این پژوهش از نوع تجربی با مدل حیوانی بود. جامعه آماری پژوهش حاضر رت‌های نر نژاد ویستار هشت هفته‌ای با محدوده وزنی ۱۳۰ تا ۱۵۰ گرم بودند که از موسسه تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه شده و به آزمایشگاه حیوانات شرکت روزان آزما منتقل شدند. به منظور سازگاری با محیط، حیوانات در دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵ تا ۶۰ درصد، تحت چرخه روشنایی- تاریکی (۱۲ ساعت نور

1. Speretta
2. Peake
3. Umpierre

4. Nikotinamide
5. Saline
6. Strptozotosin

7. Glucometer
8. Høydal

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین هوازی به اجرا درآمده

هفته ها	سرعت	مدت	تعداد جلسات در هفته
اول (آشنایی و انجام آزمون)	۱۰ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
دوم	۱۰ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
سوم	۱۲ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
چهارم	۱۴-۱۵ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
پنجم	۱۴-۱۵ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
ششم	۱۷-۱۸ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳
هفتم	۱۷-۱۸ متر در دقیقه	۱۰ دقیقه	۳

بین پله‌ها و شیب ۸۵ درجه؛ ساخته شد. پس از آموزش بالا رفتن از نردبان، رت‌ها با وزنه ای معادل ۵۰ درصد وزن بدن پروتکل تمرینی را اجرا کردند. در ابتدای هر جلسه تمرین، وزن کشی انجام شد و ۱۵ درصد وزن بدن به وزنه‌ها اضافه گردید. شرط افزایش وزنه، انجام ۱۰ تکرار با یک وزنه مشخص بود (سوری و دیگران، ۲۰۱۵).

فعالیت ورزشی مقاومتی: این پروتکل شامل شش هفته فعالیت ورزشی مقاومتی با شدت متوسط معادل ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه (۱RM) مطابق جدول ۲ بود. ابتدا به مدت یک هفته رت‌ها با پروتکل تمرینی و نحوه بالا رفتن از نردبان ویژه تمرین‌های مقاومتی آشنا شدند. این نردبان توسط پژوهشگر با ارتفاع یک متر، فاصله دو سانتی‌متری

جدول ۲. جزئیات پروتکل تمرین مقاومتی به اجرا درآمده

هفته ها	اول (آشنایی)	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم
شدت	بدون وزنه	۵۰ درصد وزن بدن رت به علاوه ۱۵ درصد وزن بدن در ابتدای هر جلسه					
تکرار		یک نوبت ۱۰ تکراری با ۲ دقیقه استراحت					
تعداد جلسات		۳ جلسه در هفته					

نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم جداسازی شده در میکروتیوب ریخته شد و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد گردید.

نحوه اندازه‌گیری متغیرهای وابسته: برای سنجش کمی عوامل مورد نظر (TNF- α و IL-10) از روش الایزا^۱ استفاده شد. کیت‌های اختصاصی IL-10 و TNF- α ساخت شرکت زلبایو^۲ آلمان به ترتیب با حساسیت ۱/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر مورد استفاده قرار گرفتند. برای سنجش شاخص مقاومت به انسولین از کیت انسولین مرکودیا^۳ ساخت کشور سوئد با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم در لیتر و دستگاه الایزا با علامت تجاری فارماتست^۵ آلمان استفاده شد. غلظت گلوکز سرمی نیز به روش گلوکز اکسیداز^۶ و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران اندازه‌گیری شد. نهایتاً این که شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA-IR محاسبه شد (سوری و دیگران، ۲۰۱۵):

فعالیت‌های ورزشی ترکیبی: در هفته اول رت‌ها با پروتکل تمرینی آشنا شدند. در انتهای هفته اول VO_{2max} اندازه‌گیری شد و پروتکل تمرینی در هفته‌های باقی مانده ادامه یافت. این گروه هر دو پروتکل تمرینی را در یک جلسه انجام دادند؛ به طوری که پروتکل تمرینی آن‌ها با توجه به یکسان‌سازی حجم تمرینی با انجام تمرین هوازی (نیمی از زمان انجام تمرین گروه هوازی) شروع شد و پس از آن با انجام تمرین مقاومتی (نیمی از تعداد تکرارهای گروه مقاومتی) ادامه پیدا کرد (کاستولدی^۱ و دیگران، ۲۰۱۷). هر دو گروه کنترل دیابتی و سالم تنها در قفس نگهداری می‌شدند و در فعالیت‌های ورزشی شرکت نداشتند.

روش نمونه‌گیری: پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی و پس از ناشتایی شبانه، حیوان با تزریق ترکیبی از دو داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) که به صورت درون صفاقی صورت گرفت، بی‌هوش شدند و نمونه‌های خونی مستقیم از بطن چپ قلب به مقدار پنج میلی‌لیتر اخذ گردید. سپس

$$22/5 \div \text{گلوکز ناشتا (میلی مول / لیتر)} \times \text{انسولین ناشتا (میکرو واحد / میلی لیتر)} = \text{شاخص HOMA-IR}$$

1. Castoldi
2. Elisa

3. ZellBio
4. Mercodia

5. Farmatest
6. Glucose oxidase

معنی دار^۳ (LSD) استفاده شد. در تمام آزمون‌های آماری سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۳ به توصیف متغیر وزن بدن بعد از مداخله و متغیر VO_{2max} قبل و بعد از مداخله پرداخته شده است. وزن اولیه آزمودنی‌ها بین ۱۳۰ تا ۱۵۰ گرم بوده است.

روش‌های آماری: داده‌های آماری جمع‌آوری شده به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند. در بخش اول از آزمون شاپیرو - ویلک^۱ برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و از آزمون لون^۲ برای بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده شد. در بخش دوم، به منظور تجزیه و تحلیل تغییرات درون گروهی و بین گروهی، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی حداقل اختلاف

جدول ۳. توصیف (میانگین \pm انحراف استاندارد) وزن بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها

متغیرها گروه‌ها	تعداد رت‌ها	وزن بدن (گرم) (در پس آزمون)	حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه)	
			پیش آزمون	پس آزمون
تمرین مقاومتی	۸	۲۴۶/۸۶ \pm ۳۰/۴۷	۶۸/۶۸ \pm ۱/۴۷	۶۱/۴۳ \pm ۱/۸۳
تمرین هوازی	۸	۲۳۷/۶۷ \pm ۳۷/۱۷	۶۹/۳۴ \pm ۱/۷۷	۷۰/۹۹ \pm ۱/۶۲
تمرین ترکیبی	۸	۲۳۹/۷۸ \pm ۲۵/۶۹	۶۹/۸۰ \pm ۱/۵۷	۶۵/۸۹ \pm ۱/۲۸
کنترل دیابتی	۸	۲۷۵/۳۲ \pm ۲۱/۳۴	۶۹/۶۳ \pm ۱/۱۴	۴۸/۲۴ \pm ۱/۱۳
کنترل سالم غیر فعال	۸	۲۳۷/۱۷ \pm ۳۴/۵۶	۶۹/۱۸ \pm ۱/۶۰	۵۵/۷۴ \pm ۱/۱۹

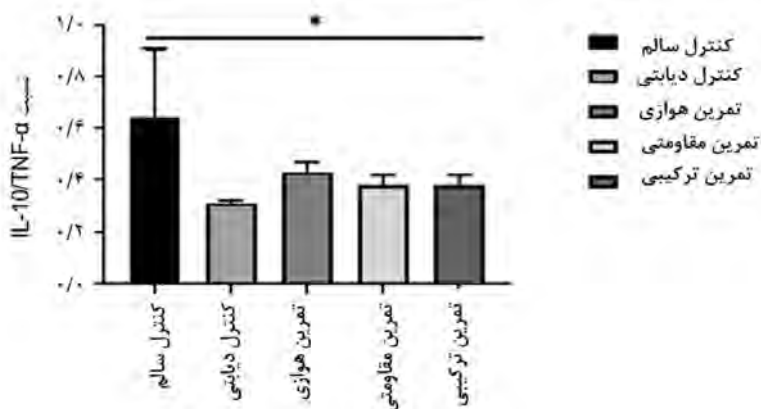
و ترکیبی) و کنترل دیابتی به طور معنی دار از گروه کنترل سالم کمتر است. به علاوه، مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرینی (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) به طور معنی دار از گروه کنترل دیابتی کمتر بود. این در حالی بود که نسبت $IL-10/TNF-\alpha$ و شاخص مقاومت به انسولین در گروه فعالیت هوازی نسبت به سایر گروه‌های تمرینی، به ترتیب افزایش و کاهش بیشتری داشت، اما این تغییرات معنی دار نبود (جدول ۴؛ شکل ۱ و ۲).

در جدول ۴ خلاصه نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای سنجش اثر شش هفته فعالیت ورزشی هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر نسبت $IL-10/TNF-\alpha$ و شاخص مقاومت به انسولین در سرم رت‌های دیابتی نوع II آورده شده است. بر اساس مقدار p بدست آمده ($p < 0/0001$)، بین گروه‌ها تفاوت معنی داری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی در مورد مقایسه زوجی بین گروه‌ها مشخص ساخت که نسبت $IL-10/TNF-\alpha$ در گروه‌های تمرینی دیابتی (هوازی، مقاومتی

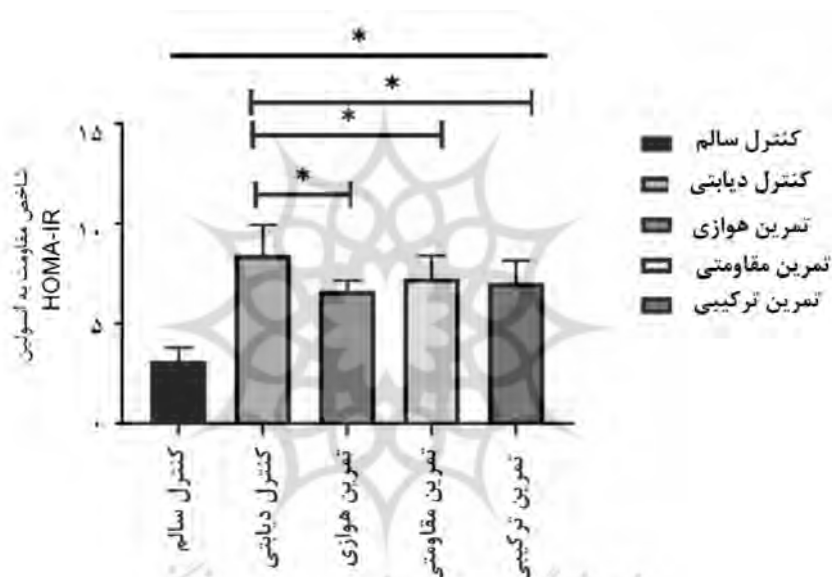
جدول ۴. توصیف و مقایسه متغیرهای وابسته تحقیق بر اساس گروه بندی شرکت کنندگان

متغیرها	گروه‌ها	میانگین \pm انحراف معیار	نتایج آزمون تحلیل واریانس	
			F	p
$IL-10/TNF-\alpha$	کنترل دیابتی	۰/۳۱ \pm ۰/۰۱ ^{&}	۷/۶۱ [‡]	۰/۰۰۰۱
	کنترل سالم	۰/۶۴ \pm ۰/۲۷*		
	هوازی	۰/۴۳ \pm ۰/۰۴ ^{&}		
	مقاومتی	۰/۳۸ \pm ۰/۰۴ ^{&}		
	ترکیبی	۰/۳۸ \pm ۰/۰۴ ^{&}		
HOMA-IR	کنترل دیابتی	۸/۴۲ \pm ۱/۵۴ ^{&}	۲۸/۰۱ [‡]	۰/۰۰۰۱
	کنترل سالم	۳/۱۰ \pm ۰/۷۰*		
	هوازی	۶/۶۳ \pm ۰/۵۲ ^{&*}		
	مقاومتی	۷/۲۵ \pm ۱/۱۵ ^{&*}		
	ترکیبی	۷/۰۴ \pm ۱/۱۲ ^{&*}		

[‡] نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها؛ * نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل دیابتی؛ & نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم؛ سطح معنی داری در کلیه موارد $p < 0/05$.



شکل ۱. مقایسه تغییرات نسبت IL-10/TNF- α در سرم رت‌های دیابتی پس از شش هفته تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی؛ * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم در سطح $p < 0.05$.



شکل ۲. مقایسه تغییرات شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی پس از شش هفته تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی؛ * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل دیابتی و سالم در سطح $p < 0.05$.

بحث

مثل IL-10 و TNF- α را نداشته اند و به اعتقاد محققین، احتمالاً انجام این تمرین‌ها با شدت و حجم بیشتر، منجر به تغییرات معنی‌دار خواهد شد (قربانیان و دیگران، ۲۰۱۶). یافته‌های پژوهشی دیگر نشان داده که هر دو نوع تمرین مقاومتی و هوازی، موجب افزایش معنی‌دار IL-10 در زنان دیابتی نوع II می‌شود (خسروی و دیگران، ۲۰۱۷). با این حال، پژوهش دیگری تغییر معنی‌داری در میزان IL-10 پس از هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی - مقاومتی) در بیماران مبتلا به دیابت نوع II گزارش نکرده است (توورا^۱ و دیگران، ۲۰۱۱). کاهش نسبت IL-10/TNF- α در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، می‌تواند ریشه در قند خون زیاد و استرس اکسایشی داشته باشد. به نظر می‌رسد که قند خون زیاد، دستگاه ایمنی بدن و دستگاه

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، نسبت IL-10/TNF- α در همه گروه‌های کنترل دیابت، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ کاهش معنی‌داری پیدا کرد. شاخص مقاومت به انسولین هم در تمامی گروه‌های تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی نسبت به گروه کنترل دیابتی؛ کاهش معنی‌داری داشت؛ در حالی که این شاخص در همه این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم، به طور معنی‌دار افزایش یافت. برخی گزارش‌ها دال بر تاثیر هشت هفته تمرین ترکیبی استقامتی- تناوبی در کنترل وزن، کاهش چربی‌های خون و بهتر شدن آمادگی هوازی می‌باشد؛ در حالی که این تمرینات پتانسیل ایجاد تغییرات مطلوب در سایتوکاین‌هایی

(تمرین- دیابتی و دیابتی کنترل) نسبت به گروه کنترل سالم، افزایش معنی‌داری داشت؛ تغییری که ناشی از القا دیابت در این گروه‌ها بود. اما شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین (مقاومتی، هوازی و ترکیبی) نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. یافته‌های ما با نتایج امپیر^۱ و دیگران (۲۰۱۱) مبنی بر این که فعالیت ورزشی مقاومتی یا ترکیب تمرین هوازی و مقاومتی، به بهتر شدن مقاومت به انسولین منجر خواهد شد؛ همسو است. درست است که تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی باعث بهبود مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی شدند؛ اما این شاخص در بین سه گروه تمرینی، اختلاف معنی‌داری نداشت. این نتایج با یافته‌های هویس و دیگران (۲۰۱۰) که نشان داده اند تمرینات ترکیبی بیشترین کاهش معنی‌دار را در مقاومت به انسولین ایجاد می‌کند، ناهمسو است. سازوکار ایجاد سازگاری در بدن، بین تمرینات هوازی و مقاومتی تقریباً متفاوت است؛ زیرا تمرین هوازی فعالیت پیوسته‌ای است که گروه‌های عضلانی بزرگ را درگیر می‌کند؛ در حالی که تمرین مقاومتی فعالیت است که در یک بازه زمانی کوتاه، تعداد مشخصی عضله از یک گروه عضلانی را درگیر می‌کند. همچنین معلوم شده است که تمرین‌های هوازی با ایجاد تغییرات بیوشیمیایی ویژه در عضلات، از جمله افزایش تراکم مویرگی، افزایش آنزیم‌های اکسایشی و افزایش محتوای mRNA انتقال دهنده گلوکز-۴^۲ (GLUT4)؛ می‌توانند فرآیند حمل و سوخت و ساز گلوکز را افزایش داده و در نتیجه، علاوه بر کاهش نیاز به انسولین، مقاومت به انسولین را بهبود بخشند (کاک^۳ و دیگران، ۲۰۱۵). بنابراین، به نظر می‌رسد دلیل عدم وجود تفاوت معنی‌دار در بین گروه‌های تمرین، کافی نبودن مدت یا شدت مداخله باشد. دست کاری مقادیر IL-6 و IL-10 ناشی از تغییرات مدت و شدت فعالیت‌های ورزشی مختلف، ممکن است جوابی برای این سؤال فراهم آورد که چگونه فعالیت ورزشی ابتلا به بیماری‌های مرتبط با التهاب درجه پایین، مانند دیابت نوع II، آترواسکلروز و برخی بیماری‌های خود ایمنی را کاهش می‌دهد یا نشانه‌های آن‌ها را بهتر می‌کند و همچنین جوابی برای این سؤال باشد که چه نوع فعالیت ورزشی در این زمینه بیشترین تأثیر را دارد (گاه^۴ و دیگران، ۲۰۱۹). از آنجا که سایتوکاین‌ها نیمه عمر کوتاهی دارند، نقاط زمانی که نمونه‌گیری انجام می‌شود بر نتایج اثرگذار است، همچنین ویژگی و حساسیت ارزیابی نیز نقش مهمی در نتایج به دست آمده بازی می‌کند (گاه

ماکروفاج - مونوسیت را فعال می‌کند؛ این روند باعث تحریک تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-6 می‌شود که محرک اصلی تولید پروتئین واکنش گر C^۱ (CRP) در کبد است (سلام^۲ و دیگران، ۲۰۱۰). به عبارت دیگر، گلوکز به خودی خود یک عامل پیش التهابی است. هنگام فعالیت ورزشی، IL-6 (به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی و همچنین ضد التهابی) به وسیله تارهای عضلانی تولید می‌شود و ظاهر شدن آن در گردش خون، سایتوکاین‌های دیگر مانند IL-1Ra و IL-10 را تحریک می‌کند. همچنین، افزایش قند خون باعث استرس اکسایشی می‌شود که مسئول فعال سازی عامل هسته‌ای کاپا بی^۳ (NF-κB) می‌باشد و باعث افزایش مقادیر سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی خون می‌شود (کاجیتانی^۴ و دیگران، ۲۰۱۰). در نهایت، پروتئین‌های مرحله حاد، منجر به افزایش تولید عامل پیش التهابی TNF-α در مخرج کسر IL-10/TNF-α و در نتیجه، کاهش مقادیر این شاخص در گروه‌های دیابتی می‌شوند. این در حالی است که در گروه کنترل دیابتی، مقادیر IL-10 کمتر از همه گروه‌ها بود. در مجموع، به نظر می‌رسد افزایش قند خون و افزایش عوامل پیش‌التهابی به روش باز خورد مثبت، مدام یکدیگر را افزایش و تقویت می‌کنند. افزایش غیر معنی‌دار نسبت IL-10/TNF-α در گروه‌های تمرین (تحقیق حاضر) نسبت به گروه کنترل دیابتی دال بر آن است که چنانچه فعالیت ورزشی از حجم، شدت و مدت کافی برخوردار باشد، می‌تواند شرایط التهابی محیط داخلی بدن را بهبود بخشد. در بین مداخله‌های تمرینی اعمال شده، بیشترین افزایش (غیر معنی دار) نسبت IL-10/TNF-α مربوط به گروه تمرین هوازی بود. یافته‌ها در این مورد با نتایج مقاله مروری هویس و دیگران (۲۰۱۱) مبنی بر این که تمرینات ترکیبی بیشترین آثار ضد التهابی را نسبت به تمرینات استقامتی و مقاومتی ایجاد می‌کنند؛ ناهمسو است. دلیل این ناهمسوئی می‌تواند به نحوه ترکیب تمرینات استقامتی و مقاومتی مربوط باشد. به علاوه، نشان داده شده که با کاهش وزن ناشی از تمرین ورزشی و محدود شدن انرژی دریافتی، مقادیر پلاسمایی IL-6 کاهش می‌یابد، TNF-α عضله اسکلتی کم می‌شود و حساسیت انسولینی بیشتر می‌شود؛ بنابراین رهايش IL-6 از عضله در حال فعالیت ممکن است برخی مزایای سلامتی ناشی از فعالیت ورزشی، مانند کنترل سوخت و سازی دیابت نوع II را توجیه نماید (کانکالوز^۵ و دیگران، ۲۰۲۰).

شاخص مقاومت به انسولین در همه گروه‌های دیابتی

1. C-reactive protein

2. Sallam

3. Nuclear factor Kappa B

4. Kajitani

5. Gonçalves

6. Umpierre

7. Glucose transporter-4

8. Kwak

9. Goh

و دیگران، ۲۰۱۹).

و تغییر مدت و نوع مداخله‌های ورزشی، به بهترین رابطه مقدار-پاسخ^۱ مداخله‌های ورزشی برای بهبود بیماران دیابتی نوع II دست یابند. نتیجه گیری: هر سه روش تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی موجب کاهش شاخص مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل دیابتی شدند، اما پتانسیل کافی برای افزایش معنی‌دار نسبت IL-10/TNF- α (در مقایسه با گروه کنترل دیابتی) را نداشتند. همچنین، در هر دو شاخص مقاومت به انسولین و نسبت IL-10/TNF- α ، هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی مشاهده نشد. این بخش از نتایج دال بر آن است که هیچ‌کدام از سه روش تمرینی هوازی، مقاومتی و ترکیبی؛ نتوانستند شرایط التهابی را نسبت به گروه کنترل دیابتی بهتر کنند. در کل می‌توان چنین برداشت کرد که هر سه نوع تمرین آثار مفیدی در بهبود دیابت دارند، اما یافتن بهترین نوع تمرین برای بهبود دیابت و شرایط التهابی بدن، نیازمند پژوهش‌های بیشتر می‌باشد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌کنند که در رابطه با انتشار مقاله ارائه شده به طور کامل از اخلاق نشر، از جمله سرقت ادبی، سوء رفتار، جعل داده‌ها و یا ارسال و انتشار دوگانه، پرهیز نموده‌اند و تضاد منافی وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

این مقاله مستخرج از رساله دکتری می‌باشد و بدین وسیله از زحمات کلیه افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

تعداد زیادی از پژوهش‌هایی که در زمینه دیابت انجام شده و نیاز به بافت برداری نداشته‌اند، از آزمودنی‌های انسانی استفاده کرده‌اند؛ اما برخی مطالعات، با توجه به نیمه عمر کوتاه و پیچیدگی عوامل التهابی و به منظور به دست آوردن کنترل بهتر عوامل مربوط به تغذیه و حذف تأثیر فعالیت‌های بدنی خارج از برنامه، از آزمودنی‌های حیوانی استفاده نموده‌اند (حسینی و دیگران، ۲۰۱۸). همچنین، به دلیل این که در پژوهش حاضر به پنج گروه حدوداً ۸ تایی از آزمودنی‌های دیابتی نیاز بود، فراهم نمودن و کنترل این تعداد آزمودنی انسانی که شرایط مشابهی در پیشرفت بیماری دیابت نوع II داشته باشند، بسیار مشکل به نظر می‌رسید. لذا از رت‌های دیابتی شده با STZ به عنوان آزمودنی استفاده شد. مجموعه این عوامل را می‌توان به عنوان محدودیت‌های پژوهش حاضر در نظر گرفت. در مجموع، با توجه به اهمیت پیشگیری و کنترل بیماری دیابت، احتمالاً با تقویت دستگاه ضدالتهابی در پی فعالیت‌های ورزشی، بتوان شانس ابتلا به دیابت نوع II ناشی از عوارض التهابی را کاهش داد. از طرف دیگر و با در نظر گرفتن اهمیت نقشی که فعالیت‌های ورزشی هوازی و مقاومتی در این بیماران دارند و اطلاعات اندک موجود در باره آثار تمرین‌های مقاومتی و ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی سایتوکاین‌های التهابی و نیز با استناد به برخی گزارش‌های جدید در باره آثار مضاعفی که تمرین‌های ترکیبی بر جنبه‌های گوناگون فیزیولوژیک دارند؛ ضروری به نظر می‌رسد که پژوهش‌هایی در آینده با دستکاری

منابع

- An, J.N., Yoo, K.D., Hwang, J.H., Kim, H.L., Kim, S.H., Yang, S.H., . . . & Kim, Y. S. (2015). Circulating tumour necrosis factor receptors 1 and 2 predict contrast-induced nephropathy and progressive renal dysfunction: A prospective cohort study. *Nephrology*, 20(8), 552-559.
- Barry, J.C., Shakibakho, S., Durrer, C., Simtchouk, S., Jawanda, K.K., Cheung, S.T., . . . & Little, J.P. (2016). Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 6(1), 1-9.
- Batista Jr, M., Rosa, J., Lopes, R., Lira, F., Martins Jr, E., Yamashita, A., . . . & Seelaender, M. (2010). Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine*, 49(1), 102-108.
- Castoldi, R.C., Louzada, M.J.Q., de Oliveira, B.R.S.M., Ozaki, G.A.T., Koike, T. E., Garcia, T.A., . . . & Camargo Filho, J.C.S. (2017). Effects of aerobic, anaerobic, and concurrent training on bone mineral density of rats. *Motriz: Revista de Educação Física*, 23(1), 71-75.
- Florescu, A., Bilha, S., Corina, B., Vulpoi, C., Preda, C., Grigoras, I., & Branisteanu, D. (2016). Potential new roles of leptin in health and disease. *The Medical-Surgical Journal*, 120(2), 252-257.

- Ghorbanian, B., & Ghasemnian, A. (2016). The effects of 8 weeks interval endurance combined training on plasma TNF- α , IL-10, insulin resistance and lipid profile in boy adolescents. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 4(7), 43-54. [In Persian]
- Goh, J., Lim, C. L., & Suzuki, K. (2019). Effects of endurance, strength and concurrent training on cytokines and inflammation. *Concurrent Aerobic and Strength Training*, 5(11), 125-138.
- Gonçalves, C.A.M., Dantas, P.M.S., dos Santos, I.K., Dantas, M., da Silva, D. C.P., de Araujo Tónico Cabral, B.G., ... & Júnior, G.B.C. (2020). Effect of acute and chronic aerobic exercise on immunological markers: a systematic review. *Frontiers in physiology*, 10, 1602.
- Hopps, E., Canino, B., & Caimi, G. (2011). Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetologica*, 48(3), 183-189.
- Hosseini Askarabadi, S., Mirnasori, R., & Rahmati, M. (2018). Effect of endurance training on peripheral neuropathic pain and inflammatory mediators in diabetic rats. *Report of Health Care*, 4(3), 77-87.
- Høydal, M.A., Wisløff, U., Kemi, O.J., & Ellingsen, Ø. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 14(6), 753-760.
- Kajitani, N., Shikata, K., Nakamura, A., Nakatou, T., Hiramatsu, M., & Makino, H. (2010). Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88(2), 171-176.
- Khaki, M., Gaeini, A., Kordi, M., Rahmati, M., Hoseini, A., & Hajizadeh, S. (2017). The effect of repeated sprint activity and cold water immersion on fatigue inflammatory biomarkers in active men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 7(14), 9-18. [In Persian]
- Khosravi, N., Fatahi, F., & Ramezankhani, A. (2017). Comparison the effect of two exercise training protocols (aerobic and resistance exercises) on levels of interleukin-10, C-reactive protein (CRP) and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *The Horizon of Medical Sciences*, 23(4), 285-292. [In Persian]
- Kwak, M.S., Kim, D., Chung, G.E., Kim, W., Kim, Y.J., & Yoon, J.H. (2015). Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver International*, 35(3), 944-952.
- Mau, T., & Yung, R. (2018). Adipose tissue inflammation in aging. *Experimental Gerontology*, 105, 27-31.
- Peake, J., Della Gatta, P., Suzuki, K., & Nieman, D. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise Immunology Review*, 21, 8-25.
- Sallam, N., Khazaei, M., & Laher, I. (2010). Effect of moderate-intensity exercise on plasma C-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. *Mediators of Inflammation*, 2010, 1-8.
- Schauer, I.E., Regensteiner, J.G., Reusch, J.E.B. (2020). Exercise in metabolic syndrome and diabetes: A central role for insulin sensitivity. In: Zeitler, P., Nadeau, K. (eds) *Insulin Resistance. Contemporary Endocrinology*. Humana, Cham.
- Setyawati, I. (2020). The Influence of suweg flour (*amorphophallus campanulatus*) on TNF- α levels in rats diabetic model. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 20(2), 56-61.
- Soori, R., Ravasi, A., & Hazrati Molaei, S. (2015). Comparing the effects of high intensity endurance training and resistance training on irisin levels and insulin resistance in rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(3), 224-229. [In Persian]

Speretta, G.F.F., Rosante, M.C., Duarte, F.O., Leite, R.D., de Souza Lino, A.D., Andre, R.A., ... & de Oliveira Duarte, A.C.G. (2012). The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics*, 67(12), 1469-1477.

Touvra, A.M., Volaklis, K.A., Spassis, A.T., Zois, C.E., Douda, H.T., Kotsa, K., & Tokmakidis, S.P. (2011). Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor- β 1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones*, 10(2), 125-130.

Umpierre, D., Ribeiro, P.A., Kramer, C.K., Leitao, C.B., Zucatti, A.T., Azevedo, M.J., ... & Schaan, B.D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(17), 1790-1799.

