



دانشگاه شاهرود

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

رساله دکتری

عنوان:

**اثر شدت تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا  
و مقاومت انسولینی در مردان چاق**

**جواد مهربانی**

استاد راهنما

دکتر ارسلان دمیرچی

شهریور ۱۳۹۰

به نام خداوند بخشنده و مهربان

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی  
گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی  
رشته فیزیولوژی ورزش

## اثر شدت تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و مقاومت انسولینی در مردان چاق

جواد مهربانی

استاد راهنما  
دکتر ارسلان دمیرچی

استاد مشاور  
دکتر فرهاد رحمانی نیا

شهریور ۱۳۹۰

## تقدیم به

روح بزرگ پدرم،

خانواده بزرگوار و

همسر محترم



## سپاس پروردگار را که به من آموخت بیاموزم

تشکر و سپاسگزاری بسیار از پدر بزرگوار و مادر مهربانم برای همهٔ لطف‌ها و فداکاری‌های بی‌دریغشان؛ از برادران و خواهران عزیزم برای همراهی همیشگی‌شان و همسر محترمم برای حضورش.

ابراز ارادت به اُستاد و همراه بزرگوار جناب آقای دکتر ارسلان دمیرچی. بزرگ‌منشی، دانش و هوشمندی ایشان هدایت‌گر اینجانب نه تنها در تدوین رساله بوده، که در مسیر سال‌ها دانش‌آموزی و رُشد خواهد بود.

قدردانی از اُستاد ارجمند جناب آقای دکتر فرهاد رحمانی‌نیا. راهنمایی‌ها و محبت‌های ایشان تعالی‌بخش بوده و همواره در مسیر زندگی، همراه اینجانب خواهد بود.

سپاسگزاری از آقایان دکتر حمید محبی، دکتر بهمن میرزایی و دکتر مهرعلی همتی‌نژاد برای لطف فراوانشان.

تشکر از کلیهٔ بزرگواران و عزیزان بخش‌های مختلف دانشگاه گیلان، به‌ویژه دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی برای همهٔ محبت‌هایشان در طول دورهٔ دانش‌آموزی اینجانب.

سپاسگزاری از مدیریت و اعضای محترم آزمایشگاه دکتر حیدری که در مراحل مختلف اندازه‌گیری دقت و تلاش فراوان داشتند.

در پایان از عزیزان آزمودنی که با دقت و سخت‌کوشی در اجرای مطلوب برنامه نقش بسیاری داشتند، با کمال امتنان سپاسگزاری می‌کنم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ج	فهرست جدول‌ها
چ	فهرست شکل‌ها
ح	فهرست پیوست‌ها
خ	نشانه‌های اختصاری
د	چکیده فارسی
ذ	چکیده انگلیسی

طرح پژوهش

فصل ۱

۲	۱-۱- مقدمه
۴	۲-۱- بیان مسأله
۷	۳-۱- ضرورت و اهمیت پژوهش
۹	۴-۱- هدف‌های پژوهش
۹	۱-۴-۱- هدف اصلی
۹	۱-۱-۴-۱- هدف‌های ویژه
۱۰	۵-۱- فرضیه‌های پژوهش
۱۱	۶-۱- روش اجرای پژوهش
۱۱	۷-۱- متغیرهای پژوهش
۱۱	۱-۷-۱- متغیر مستقل
۱۱	۲-۷-۱- متغیر وابسته
۱۲	۸-۱- پیش فرض‌های پژوهش
۱۲	۹-۱- محدودیت‌های پژوهش
۱۲	۱-۹-۱- محدودیت‌های قابل کنترل
۱۲	۲-۹-۱- محدودیت‌های غیر قابل کنترل
۱۲	۱۰-۱- تعریف واژه‌ها و مفاهیم

مبانی نظری و پیشینه پژوهش

فصل ۲

۱۶	۱-۲- مقدمه
۱۶	۲-۲- التهاب، سیستم ایمنی و کارکرد سایتوکاین‌ها
۱۹	۳-۲- لیپوکالین-۲
۲۳	۴-۲- فعالیت بدنی و لیپوکالین-۲
۲۶	۵-۲- اینترلوکین-۱ بتا
۲۸	۶-۲- فعالیت بدنی و اینترلوکین-۱ بتا
۳۲	۷-۲- مقاومت انسولینی
۳۴	۱-۷-۲- مقاومت انسولینی و چاقی
۳۶	۸-۲- فعالیت بدنی و مقاومت انسولینی
۳۹	۹-۲- جمع بندی

روش‌شناسی پژوهش

فصل ۳

۴۱	۱-۳- مقدمه
۴۱	۲-۳- جامعه آماری و شیوه انتخاب شرکت کنندگان
۴۲	۳-۳- اندازه گیری هزینه انرژی
۴۲	۴-۳- اندازه گیری‌های آنتروپومتریک و ترکیب بدن
۴۲	۱-۴-۳- اندازه گیری قد

۴۲	۲-۴-۳- اندازه گیری دور کمر و لگن
۴۲	۳-۴-۳- اندازه گیری وزن، شاخص توده بدن، وزن بدون چربی و درصد چربی بدن
۴۴	۵-۳- اندازه گیری بیشینه اکسیژن مصرفی
۴۶	۶-۳- اندازه گیری متغیرهای خونی و ارزیابی های بیوشیمیایی
۴۶	۱-۶-۳- اندازه گیری لیپو کالین-۲
۴۶	۲-۶-۳- اندازه گیری اینترلوکین-۱ بتا
۴۶	۳-۶-۳- اندازه گیری گلوکز و انسولین
۴۷	۴-۶-۳- اندازه گیری مقاومت انسولینی
۴۷	۷-۳- برنامه های تمرین
۴۸	۱-۷-۳- برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط
۴۹	۲-۷-۳- برنامه تمرین هوازی با شدت بالا
۴۹	۳-۷-۳- گروه بی تمرین (کنترل)
۴۹	۸-۳- روش های آماری

#### یافته های پژوهش

#### فصل ۴

۵۱	۱-۴- مقدمه
۵۱	۲-۴- ویژگی های فردی آزمودنی ها
۵۲	۳-۴- آزمون طبیعی بودن توزیع داده ها
۵۳	۴-۴- هزینه انرژی آزمودنی ها
۵۳	۵-۴- آزمون فرضیه های پژوهش

#### بحث و نتیجه گیری

#### فصل ۵

۷۰	۱-۵- مقدمه
۷۰	۲-۵- خلاصه پژوهش
۷۱	۳-۵- اثر شدت تمرینات بدنی بر تغییرات لیپو کالین-۲ سِرْم و رابطه آن با مقاومت انسولینی
۷۵	۴-۵- اثر شدت تمرینات بدنی بر تغییرات اینترلوکین-۱ بتا سِرْم و رابطه آن با مقاومت انسولینی
۷۸	۵-۵- اثر شدت تمرینات بدنی بر شاخص مقاومت انسولینی
۸۲	۶-۵- نتیجه گیری
۸۴	۷-۵- پیشنهاد های پژوهشی
۸۴	۸-۵- پیشنهاد های کاربردی

#### منابع

۸۵

#### پیوست ها

۹۶



## فهرست جدول‌ها

صفحه	جدول
۳۴	۱-۲ طبقه‌بندی شاخص توده بدن (BMI)
۴۱	۱-۳ ملاک‌های ورود به مطالعه برای آزمودنی‌ها
۴۸	۲-۳ مقایسه روش‌های مختلف ارزیابی شدت تمرین
۵۱	۱-۴ آزمون کلموگروف - اسمیرنف برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها
۵۲	۲-۴ ویژگی‌های فردی، فیزیولوژیک و ترکیب بدن آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۵۲	۳-۴ مقادیر لیپو کالین-۲ ( $\mu\text{g/L}$ ) سرم آزمودنی‌ها پیش و پس از یک جلسه تمرین خستگی آور
۵۳	۴-۴ هزینه انرژی آزمودنی‌ها خارج از جلسات تمرین
۵۴	۵-۴ مقادیر لیپو کالین-۲ ( $\mu\text{g/L}$ ) سرم آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۵۴	۶-۴ تحلیل واریانس یک‌سویه (F) و سطح معنی‌داری لیپو کالین-۲ بین سه گروه
۵۵	۷-۴ مقادیر اینترلوکین-۱ بتا ( $\text{pg/mL}$ ) سرم آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۵۶	۸-۴ تحلیل واریانس یک‌سویه (F) و سطح معنی‌داری اینترلوکین-۱ بتا بین سه گروه
۵۷	۹-۴ سطوح گلوکز ناشتای خون آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۵۸	۱۰-۴ تحلیل واریانس یک‌سویه (F) و سطح معنی‌داری سطوح گلوکز ناشتا بین سه گروه
۵۸	۱۱-۴ سطوح انسولین خون آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۵۹	۱۲-۴ تحلیل واریانس یک‌سویه (F) و سطح معنی‌داری سطوح انسولین خون بین سه گروه
۶۰	۱۳-۴ شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌ها پیش و پس از تمرین
۶۱	۱۴-۴ تحلیل واریانس یک‌سویه (F) و سطح معنی‌داری مقاومت انسولینی (HOMA) بین سه گروه
۶۲	۱۵-۴ رابطه بین مقادیر لیپو کالین-۲ و ترکیب بدن آزمودنی‌ها پس از تمرین
۶۲	۱۶-۴ رابطه مقادیر اینترلوکین-۱ بتا و ترکیب بدن آزمودنی‌ها پس از تمرین
۶۳	۱۷-۴ رابطه شاخص مقاومت انسولینی و ترکیب بدن آزمودنی‌ها پس از تمرین
۶۴	۱۸-۴ رابطه مقادیر لیپو کالین-۲ و شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌ها پس از تمرین
۶۵	۱۹-۴ رابطه مقادیر اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌ها پس از تمرین
۶۷	۲۰-۴ رابطه اینترلوکین-۱ بتا و لیپو کالین-۲ آزمودنی‌ها

## فهرست شکل‌ها

شکل	صفحه
۱-۲	منابع تولید سایتوکاین‌ها
۲-۲	مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی ترشحی از بافت چربی و کارکرد آن‌ها
۳-۲	لیپوکالین-۲
۴-۲	لیپوکالین-۲ و مهم‌ترین ادیپوسایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی و ارتباط آن‌ها با بیماری‌های قلبی - عروقی
۵-۲	عوامل ژنتیک و محیطی خواستگاه اصلی ابتلا به مقاومت انسولینی، سندروم متابولیک و ...
۶-۲	رابطه بافت چربی و بخش‌های مختلف سندروم متابولیک. پاتوفیزیولوژی ابتلا به مقاومت انسولینی و دیابت-۲
۱-۳	دستگاه تجزیه و تحلیل ترکیب بدن (InBody 3.0)
۲-۳	دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی (Quark b2. Cosmed)
۳-۳	مراحل مختلف خون‌گیری و برنامه تمرین هوازی
۴-۳	محتوای یک جلسه تمرین هوازی با شدت متوسط
۵-۳	محتوای یک جلسه تمرین هوازی با شدت بالا
۱-۴	مقایسه غلظت لیپوکالین-۲ سرم ( $\mu\text{g/l}$ ) آزمودنی‌ها با تحلیل واریانس یک‌سویه
۲-۴	مقایسه غلظت اینترلوکین-۱ بتا سرم ( $\text{pg/mL}$ ) آزمودنی‌ها با تحلیل واریانس یک‌سویه
۳-۴	مقایسه سطوح گلوکز ناشتای آزمودنی‌ها با تحلیل واریانس یک‌سویه
۴-۴	مقایسه سطوح انسولین خون آزمودنی‌ها با تحلیل واریانس یک‌سویه
۵-۴	مقایسه شاخص مقاومت انسولینی (HOMA) آزمودنی‌ها با تحلیل واریانس یک‌سویه
۶-۴ (الف)	رابطه تغییرات لیپوکالین-۲ و مقاومت انسولینی در اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط
۶-۴ (ب)	رابطه تغییرات لیپوکالین-۲ و مقاومت انسولینی در اثر تمرینات هوازی با شدت بالا
۶-۴ (ج)	رابطه تغییرات لیپوکالین-۲ و مقاومت انسولینی در گروه بی‌تمرین
۷-۴ (الف)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و مقاومت انسولینی در اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط
۷-۴ (ب)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و مقاومت انسولینی در اثر تمرینات هوازی با شدت بالا
۷-۴ (ج)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و مقاومت انسولینی در گروه بی‌تمرین
۸-۴ (الف)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و لیپوکالین-۲ در اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط
۸-۴ (ب)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و لیپوکالین-۲ در اثر تمرینات هوازی با شدت بالا
۸-۴ (ج)	رابطه تغییرات اینترلوکین-۱ بتا و لیپوکالین-۲ در گروه بی‌تمرین

---

**فهرست پیوست‌ها**


---

صفحه	پیوست
۹۷	۱ پرسش‌نامه پزشکی - ورزشی
۱۰۰	۲ طرح پژوهشی
۱۰۲	۳ رضایت‌نامه شرکت در پژوهش
۱۰۳	۴ پرسش‌نامه آمادگی شرکت در فعالیت ورزشی
۱۰۴	۵ راهنمای ثبت مواد غذایی مصرفی
۱۰۵	۶ پرسش‌نامه سنجش سطح فعالیت بدنی بوجارد
۱۰۶	۷ زمان‌بندی اجرای آزمون‌ها و خون‌گیری
۱۰۷	۸ زمان‌بندی حضور روزانه آزمودنی‌ها در برنامه
۱۰۸	۹ فرم آنتروپومتری، ترکیب بدن و آمادگی قلبی - عروقی

---

**Abbreviations**

## نشانه‌های اختصاری

---

HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 beta
Lcn2	Lipocalin-2
hs-CRP	high sensitive C-Reactive Protein
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
WC	Waist Circumference
WHR	Waist to Hip Ratio
BMI	Body Mass Index
TC	Total Cholesterol
HDL-c	High Density Lipoprotein-cholesterol
LDL-c	Low Density Lipoprotein-cholesterol
FG	Fasting Glucose
LSD	Least Standard Deviation
cm	Centimeter
pg/mL	Pickogram/milliliter
$\mu$ g/l	Microgram/liter
kg/m <sup>2</sup>	Kilogram/meter square

---

## اثر شدت تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و مقاومت انسولینی در مردان چاق

جواد مهربانی

### چکیده

تجمع بیش از حد توده چربی موجب افزایش غلظت برخی ادیپوسایتوکاین‌های التهابی در خون مانند لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا می‌شود. افزایش غلظت این سایتوکاین‌ها، به‌عنوان عوامل مهم پیش‌بینی کننده برخی اختلالات و بیماری‌های متابولیک مانند مقاومت انسولینی و دیابت-۲ معرفی شده است. فعالیت بدنی منظم یکی از روش‌های کاهش این سایتوکاین‌ها و مقاومت انسولینی است. بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر دو شدت تمرین هوازی بر تغییرات لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و نیز شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) روی ۲۷ مرد چاق غیرفعال (سن =  $43/9 \pm 5$  سال، شاخص توده بدن =  $31/8 \pm 1/5$  کیلوگرم/مترمربع و  $VO_{2max} = 31/8 \pm 1/8$  ml/kg/min) که از بین افراد داوطلب به‌صورت تصادفی انتخاب شده بودند، انجام شد. شرکت کنندگان به سه گروه مساوی شدت متوسط (گروه اول)، شدت بالا (گروه دوم) و بی‌تمرین (گروه سوم) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین در یک برنامه دویدن 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. یافته‌ها نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌داری در مقادیر لیپوکالین-۲ سرم (از  $53/1 \pm 11/2$   $\mu\text{g/L}$  به  $43/5 \pm 8/1$   $\mu\text{g/L}$ ) آزمودنی‌های گروه دوم شده بود ( $p < 0/05$ ) و این کاهش، نسبت به گروه‌های اول (از  $52/2 \pm 10/3$   $\mu\text{g/L}$  به  $47/5 \pm 8/5$   $\mu\text{g/L}$ ) و سوم (از  $54/1 \pm 9/7$   $\mu\text{g/L}$  به  $53/2 \pm 11/9$   $\mu\text{g/L}$ ) تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/05$ ). کاهش معنی‌داری در مقادیر لیپوکالین-۲ گروه اول مشاهده نشد. علاوه بر این، تمرین هوازی کاهش معنی‌داری را در مقادیر اینترلوکین-۱ بتا گروه‌های اول (از  $1721/51 \pm 315$   $\text{pg/mL}$  به  $1429/85 \pm 218$   $\text{pg/mL}$ ) و دوم (از  $1684/26 \pm 289$   $\text{pg/mL}$  به  $1344/12 \pm 302$   $\text{pg/mL}$ ) ایجاد کرده بود ( $p < 0/05$ ). در میزان کاهش بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری دیده نشد؛ اما نسبت به گروه بی‌تمرین (از  $1701/65 \pm 254$   $\text{pg/mL}$  به  $1711/82 \pm 272$   $\text{pg/mL}$ ) به‌طور معنی‌داری کمتر بود ( $p < 0/05$ ). شاخص مقاومت انسولینی نیز در دو گروه شدت متوسط (از  $3/01 \pm 0/8$  به  $2/61 \pm 0/8$  HOMA-IR) و شدت بالا (از  $2/87 \pm 0/9$  به  $1/84 \pm 0/6$  HOMA-IR) به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ( $p < 0/05$ ) و نسبت به گروه بی‌تمرین (از  $2/95 \pm 0/7$  به  $3/11 \pm 0/9$  HOMA-IR) اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). رابطه معنی‌داری بین لیپوکالین-۲ و HOMA-IR در گروه ۲ مشاهده شد و در سایر گروه‌ها این رابطه معنی‌دار نبود. همچنین، رابطه معنی‌داری بین اینترلوکین-۱ بتا و HOMA-IR در دو گروه تمرین وجود داشت. رابطه معنی‌داری نیز بین اینترلوکین-۱ بتا و لیپوکالین-۲ در هر دو گروه تمرین مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). به‌طور کلی، یافته‌ها نشان داد اجرای ۱۲ هفته تمرین با شدت ۶۵-۷۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی، برخلاف تمرین با شدت پایین‌تر (۴۵-۵۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی)، توانسته موجب کاهش مقادیر سرمی لیپوکالین-۲ در مردان چاق میانسال شود. در حالی که، مقادیر اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت انسولینی در هر دو شدت تمرین، کاهش یافته بود. این نتایج پیشنهاد می‌کند برای کاهش مقادیر لیپوکالین-۲، نسبت به اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت انسولینی، علاوه بر کاهش وزن، احتمالاً به تمرین با شدت بالاتری از ۴۵-۵۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی نیاز است و احتمالاً کاهش در مقادیر لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱ بتا در شدت ۶۵-۷۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی پس از سه ماه تمرین، با تغییرات وزن بدن و بهبود شرایط متابولیک ناشی از تمرین، همراه بوده است.

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

## Effect of Aerobic Exercise Training Intensity on Lipocalin-2 and Interleukin-1 $\beta$ Levels, and Insulin Resistance in Obese Men

Javad Mehrabani

### Abstract

Excessive accumulation of fat mass leads to an increase in circulation levels of different inflammatory adipocytokines such as lipocalin-2 (Lcn2) and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ). Increased concentrations of these cytokines are as critical predictors for some metabolic disorders and diseases including insulin resistance and type-2 diabetes. The effect of exercise training intensity on these adipocytokines is ambiguous yet. For this aim, concentrations of the Lcn2, IL-1 $\beta$  and insulin resistance index (HOMA-IR) were evaluated in 27 sedentary obese men (aged:  $43.9 \pm 5$  yrs, BMI:  $31.8 \pm 1.5$ ; mean $\pm$ SD and  $VO_2$ max:  $31.8 \pm 1.8$ ) that have been selected randomly among volunteers. The participants divided into three equal groups: (1): moderate intensity (45-55%  $VO_2$ max); (2): high intensity (65-75%  $VO_2$ max); and (3): untrained control group. Participants in both exercise training groups completed a 12 weeks treadmill running (45 min/session; 3 d/week). After the exercise training, a significant decrease of serum Lcn2 ( $53.1 \pm 11.2$  to  $43.5 \pm 8.1$   $\mu$ g/L) was observed in group 1 ( $52.2 \pm 10.3$  to  $47.5 \pm 8.5$   $\mu$ g/L) and group 3 ( $54.1 \pm 9.7$  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 group 1 after exercise training than baseline. Indeed, a significant decrease was observed in IL-1 $\beta$  serum concentration in group 1 ( $1721.51 \pm 315$  to  $1429.85 \pm 218$  pg/mL) and group 2 ( $1684.26 \pm 289$  to  $1344.12 \pm 302$  pg/mL) after exercise training ( $p < 0.05$ ). This decreases in both exercise training groups were significantly different with controls ( $1711.82 \pm 272$  to  $1701.65 \pm 254$  pg/mL) ( $p < 0.05$ ). In HOMA-IR values, a decrease was observed in group 1 ( $3.01 \pm 0.8$  to  $2.61 \pm 0.8$ ) and group 2 ( $2.87 \pm 0.9$  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 controls ( $2.95 \pm 0.7$  to  $3.11 \pm 0.9$ ), too ( $p < 0.05$ ). There was a relationship between Lcn2 and HOMA-IR in group 2 and it was not significant in other groups. Also, there was a relation between IL-1 $\beta$  and HOMA-IR in both exercise groups. A significant relationship was observed between IL-1 $\beta$  and Lcn2 in both exercise groups ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, the results showed that participation in a 12 weeks exercise training with 65-75%  $VO_2$ max decrease Lcn2 levels in obese men, in contrast with 45-55%  $VO_2$ max; while IL-1 $\beta$  and HOMA-IR were decreased after both exercise training intensity. These 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%  $VO_2$ max. So, decrease of Lcn2 and IL-1 $\beta$  might be associated with body composition changes and metabolic improvements that result from 3 month exercise training in 65-75% of  $VO_2$ max.

Key words: Aerobic training intensity, obesity, inflammation, lipocalin-2, interleukin-1 $\beta$ , and insulin resistance



## فصل ۱

# طرح پژوهش

## ۱-۱- مقدمه

چاقی از مهمترین عوامل خطرزای ابتلا به بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های دستگاه قلب و عروق، دیابت-۲ (T2DM)<sup>۱</sup> و مقاومت انسولینی است [۱۹] که بیش از ۲۷ درصد مردان و بیش از ۴۰ درصد زنان منطقه شمال ایران از این عارضه رنج می‌برند [۴۳]. هرچند جزئیات حوادث مولکولی که چاقی را با بروز بیماری‌ها مرتبط می‌سازد، ناشناخته و تا اندازه‌ای غیر قابل درک است؛ مدارک موجود پیشنهاد می‌کند که التهاب سیستمی ممکن است یک میانجی قابل اعتنا و مهم باشد [۱۳۵، ۱۲۳، ۱۹]. همچنین، عواملی مانند درصد چربی بدن، توزیع چربی و هورمون‌های ترشحی از بافت چربی، در بروز بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق مؤثرند [۳۷]. در بین بیماری‌های مرتبط با چاقی، شیوع دیابت-۲ به‌طور شگفت‌آوری در دنیا در حال افزایش است. تجمع بیش از حد چربی، یک عامل اصلی در گسترش دیابت-۲ و دیگر بیماری‌های قلبی - عروقی است [۱۲۸]. همچنین، مقاومت انسولینی، التهاب، پرفشاری خون و دیس‌لیپیدمی نشان‌دهنده 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<sup>۲</sup> و دیگری روی ترشحات درون‌ریز ادیپوسیت‌ها [۹۹، ۹۳] اهمیت زیادی دارد. با این وجود، پژوهش‌های بسیاری در زمینه چاقی و اثر آن بر بروز بیماری‌ها انجام شده که بر اهمیت عوامل محیطی نیز تأکید دارند [۱۲۸، ۴۴، ۱۱].

<sup>1</sup> Type 2 diabetes mellitus

<sup>۱</sup> منظور دیابت نوع دوم که در رساله با "دیابت-۲" معرفی می‌شود.

<sup>2</sup> Ectopic fat



بروز بیماری دیابت-۲ که عامل مرگ و میر جمعیت بسیاری در سراسر دنیاست، نتیجه برخی از مشکلات التهابی و شیوه پاسخ بدن به گلوکز خون و انسولین ترشحی از پانکراس است [۸،۹۹]. عواملی که موجب کاهش چاقی، التهاب مزمن و دیگر عوامل خطرزا شوند، می تواند در دو بخش پیشگیری و درمان مورد توجه قرار گیرد. در این بین توجه به موضوع تعادل انرژی، یعنی کاهش در مقدار انرژی دریافتی و افزایش انرژی هزینه، اهمیت بسیاری دارد. هر چه هزینه انرژی افزایش یابد، به شرط آن که انرژی دریافتی نیز مدیریت شود، می تواند در جلوگیری از چاقی، کاهش توده بدن، به ویژه توده چربی و التهاب مزمن با شدت پایین، مؤثر باشد [۱۰]. مطالعات گوناگونی نشان داده اند که افزایش سطح فعالیت بدنی، از جمله تمرینات هوازی، برای بهبود ترکیب بدن، کاهش چاقی، کاهش برخی متغیرهای بیوشیمیایی (هورمونی) که موجب بروز التهاب در بدن می شوند [۸۸]؛ و همچنین افزایش حساسیت انسولینی و کاهش گلوکز اضافی خون [۱۲۴، ۱۳۲] اثر مثبتی دارد.

برخی عوامل بیوشیمیایی ترشحی از ادیپوسیت ها، به عنوان شاخص های التهابی مطرح هستند که در بروز برخی اختلالات متابولیک نیز اثرگذارند. این عوامل در کارکردهای ایمنی [۴۷]، تنظیم هزینه انرژی [۴۶] و عمل انسولین [۱۰، ۴۷] نقش دارند. این عوامل (پروتئین ها) سایتوکاین ها<sup>۱</sup>، شیمیوکاین ها<sup>۲</sup>، فاکتورهای رشد و پروتئین های کمپلمان<sup>۳</sup> را شامل می شود. در این بین، برخی ادیپوسایتوکاین ها شامل فاکتور نکروز کننده آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۴</sup>، اینترلوکین-۶ (IL-6)<sup>۵</sup>، لپتین<sup>۶</sup>، آدیپونکتین<sup>۷</sup> [۴۵]، اپلین<sup>۸</sup> و ویسفاتین<sup>۹</sup> [۵۵] به عنوان عوامل پیش التهابی یا ضد التهابی هستند که غالباً از بافت چربی بزرگ شده (حجیم) و کبد تولید می شوند. برخی از این عوامل می توانند به طور مستقیم تحمل ناپذیری گلوکز و مقاومت انسولینی را با ایجاد اختلال در فرآیند متابولیسم گلوکز و انسولین در بافت های محیطی، به ویژه کبد و عضله اسکلتی تحریک کنند [۲۸، ۲۹، ۱۳۵، ۱۱۲].

---

<sup>1</sup> Cytokine

<sup>2</sup> Chemokine

<sup>3</sup> Complement proteins

<sup>4</sup> Tumor necrosis factor -  $\alpha$

<sup>5</sup> Interlukin - 6

<sup>6</sup> Leptin

<sup>7</sup> Adiponectin

<sup>8</sup> Apelin

<sup>9</sup> Visfatin

تعداد دیگری از ادیپوسایتوکاین‌ها از جمله لیپوکالین-۲ (Lcn2)<sup>۱</sup> به‌عنوان یک مارکر دقیق و مهم مرتبط با چاقی و متابولیسم گلوکز معرفی [۳۲،۳۷،۱۲۳] و اخیراً گزارش شده غلظت این ادیپوسایتوکاین با چاقی و مقاومت انسولینی در موش و انسان مرتبط است [۱۰۵،۱۳۰]. ترشح لیپوکالین-۲ با عواملی که موجب مقاومت انسولینی می‌شود، مانند هایپرانسولینمی و هایپرگلیسمی، بالا می‌رود [۱۰۵،۱۳۰]. به‌علاوه، غلظت لیپوکالین-۲ در افراد چاق نسبت به لاغر بیشتر است [۱۳۱]. این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً بالا بودن توده چربی مسئول افزایش غلظت این پروتئین در جریان خون افراد چاق است [۱۲۳]؛ این در حالی است که حتی پس از انجام تمرینات بدنی طولانی مدت که با شدت متوسط (حدود ۴۷-۶۵ VO<sub>2</sub>max) انجام شده است، با وجود کاهش وزن زنان چاق، تغییر معنی‌داری در مقادیر لیپوکالین-۲ مشاهده نشده است [۱۹].

برخی محرک‌های التهابی مانند اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β)<sup>۲</sup> می‌توانند به‌طور مشخصی ترشح لیپوکالین-۲ را در سلول‌ها تحریک کنند [۵۴،۶۳،۶۵]. اخیراً اینترلوکین-۱ بتا به‌عنوان یک ادیپوکاین ترشحی از بافت ادیپوسیت معرفی شده (ادیپوسایتوکاین) که با مقاومت انسولینی ارتباط دارد [۶۴] و یک واسطه قوی برای آن است [۶۳]. همچنین، پیشنهاد شده در مطالعاتی که روی روش‌های مبارزه با چاقی و درمان بیماری‌های مرتبط با آن از جمله مقاومت انسولینی، دیابت-۲ و پرفشاری خون تمرکز دارد، به‌عنوان یک بیومارکر مورد توجه قرار می‌گیرد [۶۴]. به‌نظر می‌رسد سطوح خونی این سایتوکاین 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 داشته [۲۶] و در بهبود تصلب شرائین و بیماری‌های قلبی-عروقی مؤثر است [۱۲۰]. در یک مطالعه، گزارش شده پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقادیر اینترلوکین-۱ بتا به‌عنوان یک شاخص پیش‌التهابی مهم، به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد [۹]؛ و از آنجایی که لیپوکالین-۲ نیز در پاسخ به التهاب ترشح می‌شود، رابطه این دو متغیر اهمیت می‌یابد. هرچند تاکنون سطوح خونی لیپوکالین-۲ پس از تمرینات بدنی با شدت بالا مورد بررسی قرار نگرفته؛ اما پس از تمرینات بدنی با شدت متوسط، تغییری در آن مشاهده نشده است [۱۹]. با وجود آن‌که این سایتوکاین‌ها به‌عنوان عوامل خطرزای مستقل برای برخی اختلالات متابولیک معرفی شده‌اند، اما آن‌طور که شایسته است تغییرات این شاخص‌ها پس از تمرینات بدنی با شدت‌های متوسط و بالا، به‌طور گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است.

<sup>۱</sup> Lipocalin-2

<sup>۲</sup> Interleukin-1β

## ۱-۲- بیان مسأله

شواهد بسیاری نشان می‌دهد که فعالیت بدنی منظم در کنترل و درمان بیماری‌های مزمن از جمله اترواسکلروزیز، سکتۀ قلبی، دیابت-۲ و مقاومت انسولینی مؤثر است [۱۲۴]. دلایل بسیاری برای این اثرگذاری بیان شده است. از دلایل احتمالی آن می‌توان به تغییرات سطوح خونی ادیپوسایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6، TNF- $\alpha$ ، ادیپونکتین [۲۸،۲]، اینترلوکین-۱ بتا [۴] و احتمالاً لیپوکالین-۲ [۱۹] و همچنین، افزایش حساسیت انسولینی [۲۹] اشاره کرد. فعالیت بدنی ممکن است موجب کاهش اندازه دور کمر مستقل از تغییرات شاخص توده بدن شود؛ علاوه بر این، فعالیت بدنی حتی بدون کاهش وزن می‌تواند تودۀ چربی را کاهش داده و از پیشرفت چاقی جلوگیری کند [۵۱]. به عقیدۀ برخی پژوهشگران، محدود کردن انرژی دریافتی یا انجام فعالیت بدنی بدون محدود کردن انرژی دریافتی، روش مناسبی برای کاهش چربی بدن در افرادی که چاقی متوسط دارند، معرفی شده است. از آنجایی که شرکت در تمرینات هوازی منظم، همواره به‌عنوان یک عامل اثرگذار مثبت در کاهش تودۀ چربی و وزن بدن و همچنین پیشگیری از بروز التهاب ناشی از چاقی و آسیب‌های متابولیک مرتبط با آن، مانند مقاومت انسولینی، پیشنهاد شده است؛ اثر این‌گونه تمرینات بر سطوح لیپوکالین-۲، به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار نگرفته است؛ این در حالی است که چوئی و همکاران (۲۰۰۹) اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰-۷۵ درصد بیشینۀ ضربان قلب همراه با تمرینات مقاومتی روی غلظت لیپوکالین-۲ مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۹]. بر پایه یافته‌های آنها، به‌نظر می‌رسد این شدت از تمرین نتوانسته تحریک لازم برای کاهش سطوح لیپوکالین-۲ سِرُم را در زنان چاق ایجاد کند. این در حالی بود که یک کاهش معنی‌داری در وزن، BMI، WC، TC و گلوکز ناشتا مشاهده شد [۱۹]. بنابراین به‌نظر می‌رسد عوامل دیگری در تحریک این ادیپوسایتوکاین اثرگذارند که شاید یکی از دلایل آن شدت فعالیت بدنی باشد. اثر فعالیت‌های بدنی بر برخی ادیپوسایتوکاین‌ها مانند ادیپونکتین [۷۸،۱۱۶،۱۳۳،۳]، پروتئین واکنشی C [۳،۵۸،۶۹] و اینترلوکین-۶ [۲۹] مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته؛ اما اثر ورزش بر سطوح خونی اینترلوکین-۱ بتای خون، به‌طور گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است و یافته‌ها درباره تغییرات آن پس از تمرینات بدنی متفاوت است [۴۰]؛ این در حالی است که اینترلوکین-۱ اولین سایتوکاین شناخته شده در بین پروتئین‌های تنظیم‌کننده پاسخ‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی است که در تنظیم پاسخ‌های التهابی سلول‌های ایمنی کُل بدن نقش دارد و اثر آن در شروع و تداوم التهاب، اهمیت دارد [۲۸،۹۶]. با وجود این که نقش اینترلوکین-۱ بتا در پاسخ‌های التهابی ناشی از فعالیت بدنی هنوز به‌طور

دقیق روشن نشده [۲۸]، اما گزارش شده این مارکر بر عملکرد لکوسیت‌ها اثر دارد [۷]. در مطالعه‌ای که توسط بام و همکاران<sup>۱</sup> انجام شده است، گزارش شده پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط، مقادیر اینترلوکین-۱ بتا به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد [۹]. این در حالی است که یافته‌های مطالعه گلدهامر و همکاران<sup>۲</sup> (۲۰۰۵) کاهش سطوح این ادیپوسایتوکاین را پس از اجرای ۴۵ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد بیشینه ضربان قلب، ۳ روز در هفته و به مدت ۱۲ هفته، نشان داد [۴۰]. اینترلوکین-۱ بتا با مقاومت انسولینی رابطه مستقیم دارد و به‌عنوان یک واسطه قوی برای آن معرفی شده است [۶۳،۶۴]. مقادیر خونی این ادیپوسایتوکاین در افراد چاق نسبت به افراد با وزن مطلوب بالاتر است و در بروز التهاب مزمن ناشی از چاقی نقش دارد.

گزارش‌های پژوهشی نشان می‌دهد فعالیت بدنی موجب پاسخ التهابی کوتاه مدت می‌شود و فعالیت استقامتی با شدت بالا پاسخ التهابی بیشتری را نسبت به فعالیت‌های با شدت متوسط به همراه دارد [۲۶،۸۹]؛ اما در طولانی مدت این نوع فعالیت‌ها نیز اثر ضدالتهابی خود را نشان می‌دهند [۲۶،۸۹] و در جلوگیری از دیابت-۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی مؤثر هستند [۱۲۰]. برخی آثار ضدالتهابی فعالیت بدنی ممکن است با تعدیل در تولید سایتوکاین‌های بافت چربی اتفاق افتد [۵۸]. در چنین شرایطی، فعالیت بدنی سطح IL-6، TNF- $\alpha$  و hs-CRP را با کاهش چاقی و افزایش حساسیت انسولینی کاهش می‌دهد و به دنبال آن سطح التهاب مزمن و مقاومت انسولینی کاهش می‌یابد [۵۸،۷۴]. از سویی، فعالیت بدنی سطح لیپیدهای مضر خون را با کاستن از توده چربی بدن کاهش می‌دهد [۴۳]. با این توضیح، در این مطالعه این موضوع را که ممکن است فعالیت بدنی با شدت بالا، موجب بهبود سطح لیپوکالین-۲، اینترلوکین-۱ بتا و شاخص مقاومت انسولینی در افراد چاق شود، مورد بررسی قرار گرفت. 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 است و به‌ویژه درباره لیپوکالین-۲، مطالعات بسیار اندک است و مرور پیشینه پژوهشی نشان می‌دهد که این متغیر تنها توسط چوئی و همکاران مورد بررسی قرار گرفته است که نتیجه آن هم معنی‌دار نبودن تغییرات غلظت لیپوکالین-۲ پس از دوازده هفته بوده است [۱۹]. 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

<sup>1</sup> Baum et al.

<sup>2</sup> Goldhammer