

The effect of 12 weeks of continuous and high intensity interval training on the serum levels of progranulin and MCP-1 in type2 diabetic women

Yones Hemmati Ardaly¹, Mandana Gholami*¹, Farshad Ghazalian¹, Shahram Soheili²

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Physical Education and Sport Science, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding author e-mail: m.gholami@srbiau.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Adipokines dysregulation plays important role in the type 2 diabetes (T2D) pathogenesis. However, exercise training can be effective in improving the glycemic control in T2D patients by modulating the adipokines levels. In the present research, the effects of 12 weeks of high intensity interval training (HIIT) and moderate intensity continuous training (MICT) on the serum levels of progranulin and MCP-1 in type2 diabetic women have been investigated.

Materials and Methods: 36 qualified and volunteer women with T2D were randomly assigned in the three groups including control, MICT and HIIT groups. Both HIIT (90 percent of maximum heart rate) and MICT (60 to 70 percent of maximum heart rate) protocols were conducted on treadmill for 12 weeks. Blood samples were collected in pre and post-test stages. Between groups difference were determined by analysis of covariance test and significant level was $P < 0.05$.

Results: The present study findings indicated that both HIIT ($p < 0.001$) and MICT ($p = 0.014$) protocols cause significant decrease in the MCP-1 levels. However, the progranulin reduction compared to the control group was significant only in the HIIT group ($p < 0.001$) and MICT does not have significant effect on the progranulin levels ($p = 0.077$). Decrease in body fat percentage and insulin resistance was also significant for both HIIT and MICT protocols compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion: Both HIIT and MICT exercise trainings are effective for modulating the adipokines levels in the T2D patients. However, the effectiveness of HIIT was greater for reduction of progranulin levels compared to the MICT group, which indicates the importance of paying more attention to HIIT in the management of T2D.

Keywords: Type 2 Diabetes, Monocyte chemoattractant protein-1, Progranulin, High intensity interval training, Moderate intensity continuous training

Received: Sep 13, 2024

Revised: Oct 17, 2024

Accepted: Oct 28, 2024

How to cite this article: Hemmati Ardaly Y, Gholami M, Ghazalian F, Soheili Sh. The effect of 12 weeks continuous and high intensity interval training on the serum levels of progranulin and MCP-1 in type2 diabetic women. Daneshvar Medicine 2024; 32(4):56-67. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.19606.1544

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تأثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی و تناوبی شدید بر سطوح سرمی پروگرانولین و MCP-1 در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲

یونس همتی اردلی^۱، ماندانا غلامی^{۱*}، فرشاد غزالیان^۱، شهرام سهیلی^۲

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: ماندانا غلامی Email: m.gholami@srbiau.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: برهم خوردن تنظیم سطوح آدیپوکاین‌ها در پاتوژنز دیابت نوع ۲ نقش مهمی دارد. باوجود این، تمرینات ورزشی بواسطه تعدیل سطوح آدیپوکاین‌ها می‌تواند در بهبود کنترل گلیسمیک در بیماران دیابتی نوع ۲ موثر باشد. در مطالعه حاضر، تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) بر سطوح سرمی پروگرانولین و MCP-1 در زنان دیابتی نوع ۲ بررسی شد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۶ زن دیابتی نوع ۲ واجد شرایط و داوطلب در سه گروه کنترل، HIIT و MICT به صورت تصادفی تقسیم شدند. پروتکل HIIT (۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه) و MICT (۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه) هر دو به مدت ۱۲ هفته روی نوارگردان اجرا شدند. نمونه‌های خونی در مراحل پیش آزمون و پس آزمون جمع‌آوری شدند. تغییرات بین گروهی با آزمون آنالیز کوواریانس تعیین شد و سطح معناداری $p < 0.05$ بود.

نتایج: نتایج حاضر نشان داد که HIIT ($p < 0.001$) و MICT ($p = 0.014$) هر دو به کاهش معنادار سطوح سرمی MCP-1 منجر شده‌اند. باوجود این، کاهش پروگرانولین نسبت به گروه کنترل تنها در گروه HIIT مشاهده شد ($p < 0.001$) و MICT تأثیر معناداری بر سطوح پروگرانولین نداشت ($p = 0.077$). کاهش درصد چربی بدن و مقاومت به انسولین نیز با هر دو پروتکل HIIT و MICT در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: تمرینات HIIT و MICT هر دو در تعدیل آدیپوکاین‌ها در بیماران دیابتی نوع ۲ موثر هستند. باوجود این، تأثیرگذاری HIIT در مقایسه با MICT از جمله در کاهش سطوح پروگرانولین بیشتر بود که اهمیت توجه بیشتر به HIIT در مدیریت دیابت نوع ۲ را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، عامل جاذب شیمیایی مونوسیت ۱، پروگرانولین، تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی با شدت متوسط

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۳

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۷/۲۶

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۷

مقدمه

اضافه وزن و چاقی یک عامل خطرزای مهم برای مرگ و میر ناشی از انواع مختلف بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، سرطان و اختلالات اسکلتی-عضلانی است و سالانه موجب بروز حدود ۳ میلیون مرگ در سراسر جهان می‌شود (۱). تاثیرات پاتولوژیک چاقی از جمله در بروز بیماری‌های متابولیک تا حدود زیادی از طریق تغییرات در سطوح آدیپوکاین‌ها اعمال می‌شود که به عنوان رابط بین بافت چربی و سایر اندام‌های بدن شناخته شده‌اند (۲). بافت چربی بواسطه افزایش سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها و همچنین اختلال در تنظیم آدیپوکاین‌ها، نقش مهمی در توسعه التهاب ناشی از چاقی ایفا می‌کند که خود التهاب نیز به نوبه خود می‌تواند به گسترش اختلالات و بیماری‌های متابولیک مختلف در افراد دارای اضافه وزن و چاق منجر گردد (۳، ۴). در واقع، بافت چربی انواع مختلفی از آدیپوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی را به درون گردش خون ترشح می‌کند که سطوح آنها به ترتیب در افراد چاق، افزایش و کاهش پیدا می‌کند که برای نمونه می‌توان به افزایش سطوح عامل جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1) به عنوان یک آدیپوکاین التهابی و کاهش آدیپوکاین‌های ضدالتهابی از قبیل آدیپونکتین اشاره کرد (۵).

MCP-1 یک آدیپوکاین پیش التهابی است که توسط آدیپوسیت‌ها بیان می‌شود و نقش مهمی در پاتوژنز چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی دارد و افزایش سطوح سیستمیک این آدیپوکاین در این وضعیت‌های پاتولوژیک مشاهده شده است (۶). MCP-1 همبستگی مستقیمی با چاقی دارد، در حالیکه کاهش وزن با کاهش سطوح MCP-1 در چاقی همراه است (۷). بررسی‌های صورت گرفته نشان داده است که MCP-1 در بافت چربی احشایی به میزان بیشتری در مقایسه با بافت چربی زیر پوستی بیان می‌شود (۸). افزایش سطوح MCP-1 به

دنبال چاقی و اضافه وزن و در نتیجه افزایش تولید و ترشح MCP-1 از بافت چربی، منجر به شکل‌گیری یک وضعیت التهابی می‌گردد که پیامد آن افزایش میزان مقاومت به انسولین و بروز آترواسکلروز است که بر تاثیرات پاتولوژیک چاقی از طریق ترشح MCP-1 و سایر آدیپوکاین‌های التهابی تاکید دارد (۹). پروگرانولین آدیپوکاین دیگری است که بیان آن در بافت چربی احشایی و غلظت آن در گردش خون طی چاقی افزایش می‌یابد و افزایش سطوح پروگرانولین در پاتوژنز مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی نقش قابل توجهی دارد (۱۰). پروگرانولین یک آدیپوکاین تنظیمی مهم برای متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین است که علاوه بر افراد دارای چاقی احشایی، سطوح افزایش یافته آن در بیماران دیابتی نوع ۲ نیز گزارش شده است. به علاوه، سطوح پروگرانولین همبستگی مثبتی با شاخص توده بدن، توده چربی، گلوکز ناشتایی، سطوح انسولین و مقاومت به انسولین (به عنوان نشانگر اصلی دیابت نوع ۲) دارد (۱۱، ۱۲).

با وجود تاثیرات پاتولوژیک پروگرانولین و MCP-1 از جمله در چاقی و دیابت نوع ۲، تمرین ورزشی می‌تواند نقش موثری در بهبود سطوح آدیپوکاین‌ها داشته باشد و تمرین ورزشی به تضعیف و مقابله با اختلال بیان آدیپوکاین‌ها در بافت چربی سفید منجر می‌شود (۱۳). در همین راستا، محققان کاهش سطوح پلاسمایی MCP-1 را در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بعد از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (۱۴) و همچنین کاهش بیان آن را در بافت چربی نمونه‌های حیوانی به دنبال ۹ هفته تمرین هوازی (۱۵) نشان داده‌اند. علاوه بر این، برخی محققان تاثیرات مثبت تمرین مقاومتی دایره‌ای از جمله در کاهش مقاومت به انسولین در مردان چاق را بعد از هشت هفته به تنظیم کاهشی سطوح پروگرانولین نسبت داده‌اند (۱۶).

یکی از انواع تمرینات ورزشی مورد توجه به منظور کنترل دیابت نوع ۲، تمرین ورزشی به صورت تمرین تناوبی

1. Monocyte Chemoattractant Protein-1

جسمانی نداشتند، به عنوان نمونه آماری مورد بررسی انتخاب شدند.

مطالعه حاضر با شماره IR.IAU.SRB.REC.1403.283 در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران تایید شده است و رعایت اصول اخلاقی در تمامی مراحل اجرای پژوهش مد نظر قرار گرفت. به منظور اجرای مطالعه حاضر، نخست از طریق فراخوان و پخش اعلامیه، از افراد واجد شرایط برای شرکت در مطالعه حاضر دعوت شد. شرایط اجرای پژوهش و مزایا و خطرات احتمالی برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و سپس از بین افرادی که با شرایط مطالعه حاضر موافق بودند، ۳۶ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند و در نهایت از همه آنها رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. افراد داوطلب برای شرکت در پژوهش حاضر پس از امضای رضایت نامه کتبی و احراز ابتلای آنها به دیابت نوع ۲ بواسطه دو بار اندازه‌گیری گلوکز ناشتا (میانگین بالاتر از ۱۲۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر) (۱۹) و تایید آن توسط پزشک، به صورت تصادفی در سه گروه ۱۲ نفری شامل گروه‌های کنترل، HIIT و MICT تقسیم‌بندی شدند. از نظر تغذیه‌ای و عادات غذایی و همچنین مصرف دخانیات از آزمودنی‌ها خواسته شد تا تغییری در موارد ذکر شده در طول پژوهش ایجاد نکنند. لازم به ذکر است که همه آزمودنی‌ها داروهای کنترل دیابت مصرف می‌کردند. آزمودنی‌ها به تناوب داروهای پایین آورنده گلوکز خون و داروهای ضد دیابتی از قبیل متفورمین، گلی بن کلامید و سولفونیل اوره را مصرف می‌کردند. از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول اجرای پروتکل دوز و نوع داروی مصرفی خود را تغییر ندهند و هرگونه تغییری در دوز و نوع داروی مصرفی صرفاً با مشورت پزشک متخصص انجام شود.

معیارهای ورود و خروج پژوهش

دامنه سنی ۳۵ تا ۵۰ سال، شاخص توده بدن بالاتر از 25 kg.m^2 ، عدم سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، عدم ابتلا به پرفشار خونی و بیماری‌های بدخیم، عدم بروز یائسگی، نداشتن تمرین جسمانی منظم طی یک سال اخیر، عدم مصرف مشروبات الکلی، عدم مصرف مکمل‌های فرآوری شده، نداشتن منع پزشکی برای شرکت در

شدید (HIIT^۱) است که توجه زیادی را به خود معطوف کرده است و بر اساس شواهد موجود دارای تاثیرات مشابه با تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT^۲) بر روی سازگاری‌های کاردیومتابولیک و حتی تاثیر بیشتر در مقایسه با MICT بر ظرفیت عملکردی است (۱۷). برخی محققان نیز تاثیرات مشابه چهار هفته HIIT و MICT از جمله تغییرات مشاهده شده در سطوح HbA1c را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش کرده‌اند (۱۸). با وجود این، هنوز سازوکار تاثیرگذاری این دو نوع تمرین از جمله تاثیر آنها بر سطوح پروگرامولین در نمونه‌های دیابتی نوع ۲ مشخص نشده است. بر این اساس، محقق در مطالعه حاضر به مقایسه تاثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی و تناوبی شدید بر سطوح سرمی پروگرامولین و MCP-1 در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است تا تفاوت تاثیرگذاری شدت‌های متوسط و بالای تمرین ورزشی بر عوامل مورد بررسی مشخص شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک تحقیق نیمه تجربی بود که با طرح پیش آزمون و پس آزمون روی آزمودنی‌های داوطلب اجرا شد. در پژوهش حاضر، محقق در یک کارآزمایی بالینی به مقایسه تاثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر سطوح سرمی برخی عناصر التهابی (پروگرامولین و MCP-1) در زنان دیابتی نوع ۲ پرداخته است.

جامعه و نمونه آماری

زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ با دامنه سنی ۳۵ تا ۵۰ سال ساکن منطقه ۵ شهر تهران، جامعه آماری پژوهش حاضر را تشکیل می‌دادند که از بین افراد داوطلب و واجد شرایط برای شرکت در پژوهش حاضر، ۳۶ آزمودنی که باتوجه به معیارهای در نظر گرفته شده توسط محقق و همچنین پس از ارزیابی پزشکی، مشکلی برای شرکت در برنامه تمرین

- High-Intensity Interval Training
- Moderate-Intensity Continuous Training

خونگیری و سنجش متغیرهای آنتروپومتریک در مرحله پس از آزمون حضور پیدا کنند.

آزمودنی‌ها بعد از آخرین جلسه تمرین جسمانی از هرگونه فعالیت جسمانی یا جسمانی سنگین منع شدند. در هر دو مرحله خونگیری، از هر آزمودنی ۷ میلی‌لیتر خون در وضعیت نشسته و حالت استراحت از ورید قدامی دست راست آنها گرفته شد. بلافاصله بعد از خونگیری، نمونه‌های خونی به درون لوله فالتون منتقل شدند و سپس نمونه‌های خونی در داخل دستگاه سانتریفیوژ قرار گرفت و با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. بعد از این مدت زمان، لوله‌ها از دستگاه خارج شدند و سرم با استفاده از سمپلر جدا و به درون میکروتیوب منتقل شد و تا زمان انجام آزمایشات مربوطه در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطوح سرمی پروگرامین (کیت الایزای شرکت Elabscience، شماره کاتالوگ E-H1578، حساسیت: 37.50 pg/mL، MCP-1، (کیت الایزای شرکت Elabscience، شماره کاتالوگ E-H6005، حساسیت: 37.50 pg/mL) و انسولین (کیت الایزای شرکت Demeditec، شماره کاتالوگ DE2935، حساسیت: 1.76 μIU/ml) به روش الایزا اندازه‌گیری شد. سطوح گلوکز خون نیز با کیت اختصاصی شرکت پارس آزمون ایران (حساسیت 5 mg/dL) اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، سنجش درصد چربی بدن با استفاده از آنالیزر ترکیب بدن ساخت کشور کره جنوبی (BOCA X1) انجام شد. شاخص توده بدن آزمودنی‌ها با تقسیم وزن بدن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد (۲۱). به منظور محاسبه مقاومت انسولین (HOMA-IR) نیز از فرمول زیر استفاده شد (۲۲):

مقاومت به انسولین (HOMA-IR): انسولین (mU/L) * گلوکز (mmol/L) / ۲۲/۵

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد که نتایج آن طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد. همچنین به منظور تعیین معناداری تفاوت بین گروه‌های مختلف پژوهشی از آزمون آنالیز کوواریانس (Ancova) همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد.

تمرینات جسمانی، عدم وجود محدودیت یا مشکل جسمانی برای شرکت در برنامه تمرینی، امضای رضایت‌نامه آگاهانه کتبی. معیارهای خروج از پژوهش: عدم موافقت با شرایط مد نظر محقق، غیبت بیشتر از دو جلسه در طول دوره ۱۲ هفته‌ای، امتناع از امضای فرم رضایت‌نامه آگاهانه، آسیب دیدگی و ناتوانی در ادامه برنامه تمرین جسمانی و هرگونه ناراحتی و بیماری قلبی.

برنامه تمرین ورزشی

برنامه تمرین ورزشی تناوبی و تناوبی به صورت پیاده‌روی یا دویدن روی نوارگردان اجرا شد. تمرین تناوبی شدید مشتمل بر ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۶۰-۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که متعاقب آن چهار تناوب شدید چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا می‌شد و بعد از هر تناوب شدید، آزمودنی‌ها به مدت سه دقیقه به استراحت فعال با ۶۰-۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه می‌پرداختند. برنامه تمرین تناوبی نیز به مدت ۴۷ دقیقه و با شدت ۷۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا گردید (۲۰). طی این مدت آزمودنی‌های گروه کنترل برنامه معمول روزانه خود را ادامه دادند و در هیچ برنامه تمرین جسمانی منظمی تا پایان پژوهش شرکت نداشتند. بر اساس منبع برنامه تمرین جسمانی، دو نوع پروتکل HIIT و MICT ایزوکالریک بودند (۲۰). هر دو برنامه تمرین ورزشی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته اجرا شد. قبل و بعد از تمامی جلسات تمرین ورزشی HIIT و MICT نیز به ترتیب گرم کردن و سرد کردن اجرا شد.

خونگیری و سنجش متغیرها

خونگیری در دو مرحله پیش آزمون و پس از آزمون اجرا شد. برای خونگیری در مرحله پیش آزمون، از آزمودنی‌ها خواسته شد که بین ساعت ۸ تا ۹ صبح و بعد از حدود ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه به آزمایشگاه مراجعه کنند. چند روز بعد از سنجش متغیرهای آنتروپومتریک و جمع‌آوری نمونه‌های خونی پیش آزمون، پروتکل پژوهشی ۱۲ هفته‌ای آغاز شد و آزمودنی‌ها به مدت ۱۲ هفته در معرض متغیر مستقل (HIIT یا MICT) قرار گرفتند. با گذشت دو روز از آخرین جلسه برنامه تمرین جسمانی، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا همانند مرحله پیش آزمون مجدداً به منظور

در جدول ۱، مقادیر مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، انسولین، گلوکز، درصد چربی بدن و شاخص توده بدن (BMI) آزمودنی‌ها، در مراحل پیش از تمرین و پس از تمرین به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای گروه‌های مختلف تحقیق ارائه شده است. علاوه بر این، میزان معناداری درون گروهی برای هر کدام از متغیرها ارائه شده است.

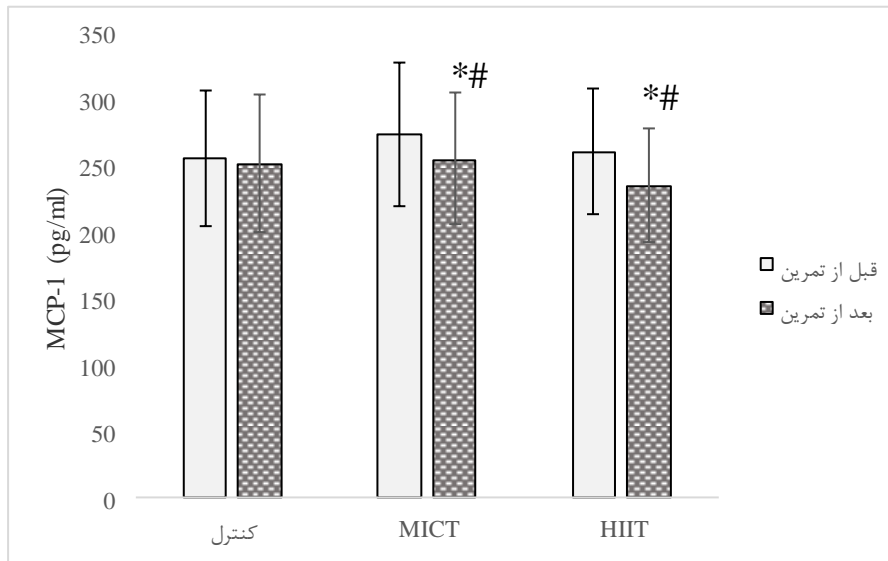
تغییرات درون گروهی نیز با آزمون t زوجی مشخص گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد و سطح معناداری نیز برای تمامی آزمون‌های آماری استفاده شده برابر با $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۴. مقادیر مقاومت به انسولین، درصد چربی بدن و BMI (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیر	مرحله اندازه‌گیری	کنترل	تداومی با شدت متوسط (MICT)	تمرین تناوبی شدید (HIIT)
مقاومت به انسولین	قبل از تمرین	۴/۱ \pm ۰/۴۱	۳/۸ \pm ۰/۴۵	۴/۶ \pm ۰/۷۶
	بعد از تمرین	۴/۰ \pm ۰/۵۳	# ۲/۹ \pm ۰/۳۰	# ۳/۲ \pm ۰/۵۳
معناداری درون گروهی		۰/۳۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
گلوکز (mg/dl)	قبل از تمرین	۱۷۲/۱ \pm ۲۲/۰۴	۱۶۷/۴ \pm ۱۷/۶۸	۱۸۱/۲ \pm ۱۷/۴۷
	بعد از تمرین	۱۷۰/۸ \pm ۲۲/۸۲	# ۱۴۶/۳ \pm ۱۰/۹۷	# ۱۴۹/۴ \pm ۱۲/۲۵
معناداری درون گروهی		۰/۴۲۴	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
انسولین (μ U/ml)	قبل از تمرین	۹/۷ \pm ۱/۱۲	۹/۲ \pm ۰/۹۱	۱۰/۳ \pm ۱/۴۴
	بعد از تمرین	۹/۶ \pm ۱/۰۵	# ۸/۱ \pm ۰/۶۹	# ۸/۷ \pm ۰/۸۵
معناداری درون گروهی		۰/۴۵۵	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
درصد چربی بدن (%)	قبل از تمرین	۳۴/۴ \pm ۲/۳۵	۳۲/۶ \pm ۳/۴۸	۳۳/۱ \pm ۲/۸۵
	بعد از تمرین	۳۴/۷ \pm ۲/۴۴	# ۳۰/۷ \pm ۳/۱۳	# ۳۰/۵ \pm ۲/۹۶
معناداری درون گروهی		۰/۳۰۶	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
BMI (kg/m^2)	قبل از تمرین	۳۲/۲ \pm ۱/۸۷	۳۱/۳ \pm ۲/۵۷	۳۱/۴ \pm ۲/۷۲
	بعد از تمرین	۳۲/۳ \pm ۱/۹۴	# ۳۰/۸ \pm ۲/۴۷	# ۳۰/۹ \pm ۲/۶۱
معناداری درون گروهی		۰/۲۲۸	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱

نتایج آزمون t زوجی برای تعیین تغییرات درون گروهی نشان داد که اگرچه تغییرات MCP-1 در گروه کنترل معنادار نبود ($p=0/181$)، اما کاهش معنادار MCP-1 در گروه‌های HIIT و MICT مشاهده شد ($p<0/001$). پروگرامولین نیز در گروه‌های HIIT ($p<0/001$) و MICT ($p=0/024$) کاهش معناداری نشان داد، اما تغییری برای سطوح پروگرامولین در گروه کنترل مشاهده نشد ($p=0/221$). علاوه بر این، بررسی تغییرات درون گروهی، کاهش معنادار میزان مقاومت به انسولین، سطوح گلوکز و انسولین، درصد چربی بدن و BMI را در هر دو گروه تمرین کرده (HIIT و MICT) بعد از ۱۲ هفته مداخله نشان داد ($p<0/001$). نتایج آزمون آنالیز کوواریانس نیز نشان داد که تفاوت بین گروهی معناداری برای مقاومت به انسولین، گلوکز، درصد چربی بدن و BMI بین گروه‌های HIIT و MICT در MCP-1 نداشت ($p=0/264$). در شکل ۱، تغییرات سطوح MCP-1 در گروه‌های مختلف در دو مرحله پیش از تمرین و پس از تمرین نشان داده شده است.

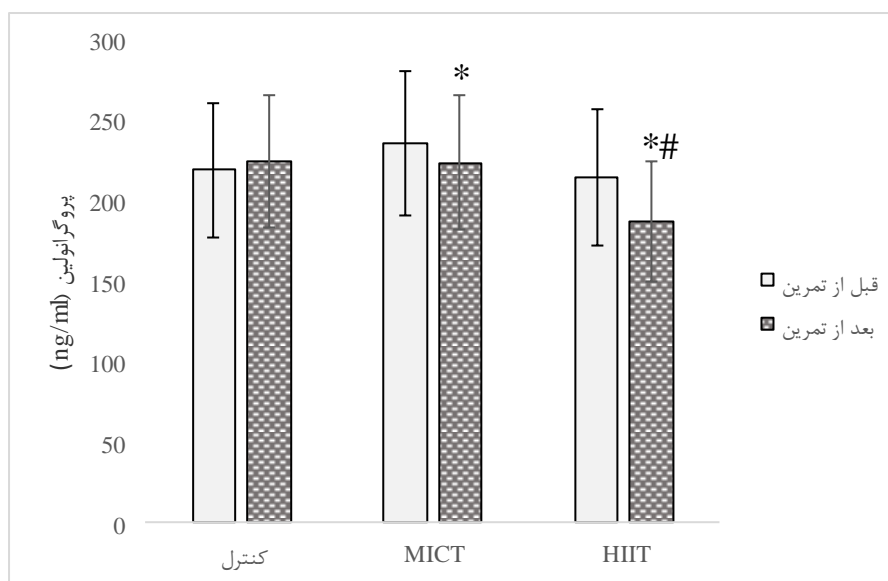
نتایج آزمون t زوجی برای تعیین تغییرات درون گروهی نشان داد که اگرچه تغییرات MCP-1 در گروه کنترل معنادار نبود ($p=0/181$)، اما کاهش معنادار MCP-1 در گروه‌های HIIT و MICT مشاهده شد ($p<0/001$). پروگرامولین نیز در گروه‌های HIIT ($p<0/001$) و MICT ($p=0/024$) کاهش معناداری نشان داد، اما تغییری برای سطوح پروگرامولین در گروه کنترل مشاهده نشد ($p=0/221$). علاوه بر این، بررسی تغییرات درون گروهی، کاهش معنادار میزان مقاومت به انسولین، سطوح گلوکز و انسولین، درصد چربی بدن و BMI را در هر دو گروه تمرین کرده (HIIT و MICT) بعد از ۱۲ هفته مداخله نشان داد ($p<0/001$). نتایج آزمون آنالیز کوواریانس نیز نشان داد که تفاوت بین گروهی معناداری برای مقاومت به انسولین، گلوکز، درصد چربی بدن و BMI بین گروه‌های HIIT و MICT در MCP-1 نداشت ($p=0/264$). در شکل ۱، تغییرات سطوح MCP-1 در گروه‌های مختلف در دو مرحله پیش از تمرین و پس از تمرین نشان داده شده است.



نمودار ۱. سطوح سرمی MCP-1 در گروه‌های مختلف پژوهشی
نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل. * نشانه کاهش معنادار در مقایسه با پیش آزمون

آزمون تعقیبی بونفرونی تفاوت بین گروهی معناداری برای سطوح پروگرانولین بین گروه‌های MICT و کنترل نشان نداد ($p=0/077$). در نمودار شماره ۲، تغییرات سطوح سرمی پروگرانولین در گروه‌های مختلف در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون نشان داده شده است.

نتایج آزمون آنالیز کواریانس بیانگر تفاوت بین گروهی معنادار برای سطوح پروگرانولین بعد از ۱۲ هفته مداخله (کنترل، MICT، HIIT) بود ($p<0/001$). آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطوح پروگرانولین در گروه HIIT در مقایسه با گروه‌های کنترل ($p<0/001$) و MICT ($p=0/015$) کاهش معناداری داشته است. با وجود این،



نمودار ۲. سطوح سرمی پروگرانولین در گروه‌های مختلف پژوهشی. # نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل. * نشانه کاهش معنادار در مقایسه با پیش آزمون

بحث

یافته اصلی مطالعه حاضر این بود که ۱۲ هفته HIIT و MICT در زنان دیابتی نوع ۲ به کاهش معنادار سطوح MCP-1 نسبت به گروه کنترل منجر شده است، اما تفاوتی بین گروه‌های HIIT و MICT مشاهده نشد. ترتیب کاهش ۹/۶۶ و ۶/۸۳ درصدی را نشان داد. MCP-1 نخستین کموکاین شناسایی شده و یکی از کموکاین‌هایی است که در مطالعات زیادی بررسی شده است که دلیل آن تاثیرات پاتوژنیک MCP-1 بویژه در چاقی و دیابت نوع ۲ است (۶). بیان MCP-1 در بافت چربی احشایی و زیرپوستی افراد چاق در مقایسه با افراد لاغر افزایش پیدا می‌کند و افزایش سطوح این کموکاین در افراد دیابتی نوع ۱ و نوع ۲ نیز نشان داده شده است، اما کاهش وزن توانست که سطوح MCP-1 را کاهش دهد (۲۳). کاهش سطوح MCP-1 در مطالعه حاضر نیز با کاهش شاخص توده بدن و درصد چربی بدن در هر دو گروه تمرین کرده همراه بود که اهمیت کاهش توده چربی برای کاهش MCP-1 را نشان می‌دهد که بر نقش بافت چربی در ترشح MCP-1 به عنوان یک آدیپوکاین تاکید دارد. محققان در پژوهشی از فرضیه فوق حمایت کردند و نشان دادند که اگرچه رژیم غذایی چرب با افزایش بیان MCP-1 در بافت چربی همراه است، اما تمرین ورزشی حتی به مدت دو هفته نیز توانست بیان افزایش یافته MCP-1 ناشی از رژیم غذایی چرب را کاهش دهد و از این رو، تمرین ورزشی می‌تواند نقش مهمی در مقابله با چاقی و اختلالات آن از جمله مقاومت به انسولین بواسطه کاهش بیان MCP-1 داشته باشد (۲۴). این نتایج بر این واقعیت تاکید دارد که احتمالاً کاهش سطوح MCP-1 گردش خون با تمرینات ورزشی از جمله در مطالعه حاضر می‌تواند تاحدودی نتیجه کاهش بیان آن در بافت چربی باشد که یکی از جایگاه‌های عمده بیان و ترشح MCP-1 است (۲۵). باوجود این، به دلیل ملاحظات اخلاقی در مطالعه حاضر سنجش بیان ژن MCP-1 در بافت چربی میسر نبود. کاهش مشاهده شده در سطوح MCP-1 با تمرین ورزشی به دلیل تاثیر این آدیپوکاین در بروز و

تشدید مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌تواند از اهمیت زیادی برخوردار باشد. در رابطه با سازوکار تاثیرات پاتولوژیک MCP-1 عنوان شده است که آسیب، ایسکمی، هایپرگلیسمی و گونه‌های واکنشی اکسیژن باعث تحریک MCP-1 آن می‌شوند. در مرحله بعد، MCP-1 از طریق اتصال به گیرنده موجب نفوذ مونوسیت‌ها و فعال‌سازی ماکروفاژها می‌شود که نهایتاً می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای مختلف از قبیل تیروزین کینازها، cAMP، MAPKs، p38، JNK و یا بواسطه کلسیم درون سلولی، تاثیرات خود را در بافت‌های مختلف اعمال کند که این تاثیرات عمدتاً پاتولوژیک هستند (۲۶). این نتایج تاکید می‌کند که کاهش هایپرگلیسمی و استرس اکسایشی نیز به عنوان محرک‌های MCP-1 می‌تواند دلیل کاهش MCP-1 باشند که در مطالعه حاضر نیز کاهش مقاومت به انسولین مشاهده شد و از طرف دیگر، تمرین ورزشی به عنوان یک عامل ضد اکسایشی شناخته شده است که افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را به دنبال دارد (۲۷).

ساکورای^۱ و همکاران (۲۰۰۹) نیز با تایید نقش استرس اکسایشی در افزایش MCP-1، کاهش بیان ژن‌های التهابی مختلف شامل MCP-1 و TNF- α در بافت‌های چربی مختلف رت (بافت چربی زیرپوستی، پشت مغبنی و اپیدیدمال) را بعد از ۹ هفته تمرین هوازی به کاهش استرس اکسایشی در بافت چربی سفید نسبت دادند (۱۵). متأسفانه در مطالعه حاضر سطوح نشانگرهای اکسایشی و آنتی‌اکسیدانی بررسی نشده است. برخی محققان عنوان کرده‌اند که JNK به عنوان یک محرک برای پاسخ‌های التهابی و مقاومت به انسولین، نقش مهمی در افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی از قبیل MCP-1، TNF- α و IL-6 دارد که به نوبه خود می‌تواند توسط SFRP5 مهار شود (۲۸). از این رو، افزایش SFRP5 به عنوان یک آدیپوکاین ضد التهابی را باید یکی از مکانیسم‌های احتمالی برای کاهش MCP-1 دانست. اگرچه NF- κ B را مسئول تولید MCP-1 در آدیپوسیت‌های فعال شده توسط TNF- α معرفی کرده‌اند، اما محققان در پژوهشی عنوان کردند که

هستند، هرچند که HIIT دارای تأثیر بیشتر و معناداری روی این آدیپوکاین بود. باتوجه به همبستگی مثبت بین پروگرانولین و درصد چربی بدن (۱۱، ۱۲)، کاهش توده چربی بدن در مطالعه حاضر را می‌توان محتمل‌ترین دلیل برای کاهش سطوح پروگرانولین با تمرین ورزشی در نظر گرفت. به دلیل کاهش بیشتر درصد چربی در گروه HIIT (۷/۸۵ درصد) در مقایسه با گروه MICT (۵/۸۲ درصد)، مشاهده کاهش بیشتر پروگرانولین در گروه HIIT قابل توجیه است. صفرزاده و همکاران (۲۰۲۰) یافته‌های حاضر را تایید کردند و نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای در مردان چاق به کاهش معنادار سطوح پروگرانولین منجر شده است و همسو با نتایج حاضر، کاهش این آدیپوکاین با کاهش مقاومت به انسولین، BMI و درصد چربی بدن همراه بود که محققان بهبود ترکیب بدن را به عنوان یک عامل موثر در تعدیل سطوح این آدیپوکاین معرفی کردند که به نوبه خود بهبود مقاومت به انسولین را نیز به دنبال داشت (۱۶).

باوجود موارد مطرح شده، فرازمندی و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی روی زنان دارای اضافه وزن و چاق عنوان کردند که هشت هفته HIIT تأثیری بر مقاومت به انسولین نداشته است و تغییرات پروگرانولین نسبت به گروه کنترل معنادار نبود که محققان عدم تغییر مقاومت به انسولین را به عنوان دلیل عدم تغییر سطوح پروگرانولین برشمردند یا برعکس آن (۳۳). شاید ویژگی متفاوت آزمودنی‌ها یکی از دلایل ناهم‌سویی با یافته‌های حاضر باشد، به نحویکه در مطالعه حاضر آزمودنی دیابتی بودند و به دلیل مقادیر بیشتر مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم گلوکز، احتمال بهبود مقاومت به انسولین با تمرین ورزشی نیز بیشتر است. محققان در پژوهشی یافته‌های حاضر را تایید کردند و علی‌رغم مشاهده کاهش معنادار پروگرانولین در افراد دیابتی نوع ۲ بعد از چهار هفته فعالیت ورزشی شدید (۷۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه)، این تمرینات در افراد سالم تأثیری بر سطوح پروگرانولین نداشت. این محققان همبستگی مثبتی بین سطوح پروگرانولین با توده چربی احشایی، رخنه ماکروفاژها به درون بافت چربی، مقاومت به انسولین و همچنین CRP نشان دادند و پروگرانولین را به عنوان یک نشانگر التهاب سیستمیک جدید معرفی

مسیر سیگنالینگ MAPKs/AP-1 و نه NF- κ B مسئول افزایش تولید این کموکاین در پاسخ به تحریک TNF- α است (۲۹). پس، کاهش TNF- α و مهار مسیر سیگنالینگ MAPKs/AP-1 را باید مسیرهای دیگری برای کاهش مشاهده شده در سطوح MCP-1 با HIIT و MICT دانست که متأسفانه در مطالعه حاضر تغییرات آنها بررسی نشده است.

یافته دیگر مطالعه حاضر این بود که ۱۲ هفته HIIT با کاهش معنادار سطوح پروگرانولین نسبت به گروه‌های کنترل و MICT همراه بوده است، اما MICT نسبت به گروه کنترل تأثیری بر سطوح پروگرانولین نداشت (هرچند بررسی درون گروهی کاهش پروگرانولین را در گروه MICT نشان داد). این نتایج نشان می‌دهد که HIIT موثرتر از MICT برای کاهش پروگرانولین است. کاهش پروگرانولین در گروه‌های HIIT و MICT به ترتیب ۴/۸۷ و ۱۲/۵۸ درصد بود. پروگرانولین یک پروتئین ۸۸-۶۸ کیلودالتونی است که در مقادیر زیادی توسط بافت چربی و سلول‌های اپی‌تلیال و مجرای معده‌ای-روده‌ای بیان می‌شود و در رشد و بقای سلول و پاسخ‌های التهابی درگیر است (۳۰). پروگرانولین می‌تواند هر دوی تأثیرات ضدالتهابی و پیش‌التهابی را اعمال کند، هرچند بیشتر به عنوان یک مولکول پیش‌التهابی عمده از جمله در برخی بیماری‌ها عمل می‌کند (۳۱). در بیماران دیابتی نوع ۲ و چاق، افزایش سطوح پروگرانولین نشان داده شده است و به صورت تنگاتنگی با متابولیسم گلیکولپید، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین همراه است که بیانگر نقش پروگرانولین در پاتوژنز مقاومت به انسولین انسان است و از این رو، پروگرانولین به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای مدیریت دیابت نوع ۲ و چاقی مطرح شده است (۱۱). بررسی‌های حیوانی نیز نشان داده است که موش‌های فاقد پروگرانولین^۱ دارای اندازه آدیپوسیت کوچکتر، غلظت انسولین کمتر و تحمل گلوکز بهتری هستند (۳۲). این یافته‌ها نشان دهنده ضرورت مهار و تعدیل پروگرانولین به منظور بهبود مقاومت به انسولین است. نتایج حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی به صورت HIIT و MICT هر دو استراتژی‌های موثری برای تنظیم کاهشی پروگرانولین

2. PGRN-Deficient Mice

مطابق نتایج به دست آمده، می‌توان ادعا کرد که تمرین ورزشی به صورت HIIT و MICT هر دو در بهبود کنترل گلیسمیک و تعدیل آدیپوکاین‌ها در بیماران دیابتی نوع ۲ موثر هستند. باوجود این، تاثیرگذاری HIIT در مقایسه با MICT بیشتر بود و کاهش پروگرامولین تنها در گروه HIIT مشاهده شد که اهمیت توجه بیشتر به HIIT در مدیریت دیابت نوع ۲ را نشان می‌دهد. بر این اساس، به نظر می‌رسد که بهبود کنترل گلیسمیک در بیماران دیابتی نوع ۲ از طریق تمرینات ورزشی شامل HIIT و MICT تا حدودی از طریق تنظیم کاهشی سطوح پروگرامولین و MCP-1 اعمال می‌شود که این تغییرات به نوبه خود می‌تواند پیامد بهبود ترکیب بدن و بویژه کاهش توده چربی بدن به عنوان یکی از بزرگترین اقدام‌های ترشح کننده عوامل التهابی باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بر اساس نتایج رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی نگارش شده است. از آزمودنی‌ها و همه افراد مشارکت کننده کمال تشکر را داریم.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر با شماره IR.IAU.SRB.REC.1403.283 در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران تایید شده است و رعایت اصول اخلاقی در تمامی مراحل اجرای پژوهش مد نظر قرار گرفت.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

کردند (۱۲). این یافته‌ها تاکید می‌کند که کاهش سطوح سایر نشانگرهای التهابی از جمله CRP می‌تواند سازوکار دیگری برای کاهش پروگرامولین با تمرین ورزشی باشد. در مطالعه حاضر نیز کاهش پروگرامولین با کاهش MCP-1 به عنوان یک نشانگر التهابی همراه بود. از آنجایی که محققان در پژوهش فوق همبستگی مثبتی بین پروگرامولین با ماکروفاژهای درون بافت چربی احشایی نشان دادند و از طرفی MCP-1 به عنوان عامل جاذب مونوسیت به درون بافت چربی شناخته شده است، می‌توان کاهش MCP-1 را به عنوان سازوکاری برای کاهش پروگرامولین در نظر گرفت. علاوه بر موارد مطرح شده، محققان دریافته‌اند که فعال‌سازی ERK به مختل شدن فعالیت گیرنده سوبسترای انسولین (IRS-1) منجر می‌شود و با اتوفاژی و مقاومت به انسولین ناشی از استرس شبکه اندوپلاسمی همراه است (۳۴). به همین ترتیب، مهار mTOR¹ نیز باعث کاهش عمل انسولین و افزایش فعالیت‌های اتوفاژیک در آدیپوسیت‌ها می‌شود (۳۵) و شواهد در دسترس نشان دهنده آن است که تاثیر پروگرامولین در افزایش مقاومت به انسولین تا حدودی از طریق نقش پروگرامولین در فعال‌سازی ERK و مختل شدن فسفوریلاسیون mTOR اعمال می‌شود (۳۶). بنابراین، مسیرهای ذکر شده را می‌توان بخشی دیگری از سازوکار اثرگذاری تمرین ورزشی در کاهش پروگرامولین در نظر گرفت که تایید آن مستلزم اجرای مطالعات بیشتر است. در مجموع، نتایج حاضر تایید کرد که به دلیل نقش بافت چربی در ترشح آدیپوکاین‌های مختلف، کاهش بافت چربی با تمرینات ورزشی را باید سازوکار عمده برای تنظیم کاهشی آدیپوکاین‌های التهابی از قبیل پروگرامولین و MCP-1 دانست. باوجود این، به دلیل یافته‌های محدود و البته متناقض در مورد تاثیر تمرینات ورزشی مختلف بویژه HIIT روی متغیرهای پژوهش، باید برای مشخص شدن و نتیجه‌گیری قطعی در مورد تاثیر تمرینات ورزشی روی آنها مطالعات بیشتری صورت گیرد تا جنبه‌های مختلف تاثیر تمرین ورزشی روی سطوح یا بیان ژن آنها در بافت‌های مختلف مشخص گردد.

نتیجه گیری

¹. Mammalian Target of Rapamycin

منابع

1. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population Health Metrics*. 2012;10:1-16.
2. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(7):461-70.
3. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018;33(1):20170074.
4. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4):6184-223.
5. Rodríguez A, Becerril S, Hernández-Pardos AW, Frühbeck G. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020;52:1-8.
6. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60(1):1-12.
7. Christiansen T, Richelsen B, Bruun J. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *International Journal of Obesity*. 2005;29(1):146-50.
8. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2282-9.
9. Freitas Lima LC, Braga Vda, do Socorro de França Silva M, Cruz JdC, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:304.
10. Korolczuk A. Progranulin, a new adipokine at the crossroads of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(10):1533-9.
11. Qu H, Deng H, Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013(1):360190.
12. Youn B-S, Bang S-I, Kloting N, Park JW, Lee N, Oh J-E, et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue. *Diabetes*. 2009;58(3):627-36.
13. Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Izawa T, Oh-Ishi S, Ishibashi Y, et al. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017(1):9410954.
14. Trøseid M, Lappegård KT, Claudi T, Damås JK, Mørkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal*. 2004;25(4):349-55.
15. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J-e, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(2):605-9.
16. Safarzade A, Alizadeh H, Bastani Z. The effects of circuit resistance training on plasma progranulin level, insulin resistance and body composition in obese men. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2020;41(2):20190050.
17. De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Signori LU, da Silva AMV. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;137:149-59.
18. Liu J-x, Zhu L, Li P-j, Li N, Xu Y-b. Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31:575-93.
19. Quattrocchi E, Goldberg T, Marzella N. Management of type 2 diabetes: consensus of diabetes organizations. *Drugs in Context*. 2020;9.
20. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clinical Science*. 2008;115(9):283-93.
21. Lemmens HJ, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight—a new

- formula. *Obesity Surgery*. 2005;15(7):1082-3.
22. Onishi Y, Hayashi T, Sato KK, Ogihara T, Kuzuya N, Anai M, et al. Fasting tests of insulin secretion and sensitivity predict future prediabetes in Japanese with normal glucose tolerance. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(5):191-5.
 23. Kostopoulou E, Kalavrizioti D, Davoulou P, Papachristou E, Sinopidis X, Fouzas S, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), activin-a and clusterin in children and adolescents with obesity or type-1 diabetes mellitus. *Diagnostics*. 2024;14(4):450.
 24. Salim HM, Aisyah A, Shimabukuro M. Exercise decrease the expression of MCP-1 in perivascular adipose tissue (PVAT) in obese mice. *Bali Medical Journal*. 2022;11(3):1126-9.
 25. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K-i, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(6):1494-505.
 26. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*. 2021;101:107598.
 27. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Gender Medicine*. 2008;5(3):218-28.
 28. Liu L-B, Chen X-D, Zhou X-Y, Zhu Q. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus. *Bioscience Reports*. 2018;38(4):BSR20180011.
 29. Zhang X, Liu Z, Li W, Kang Y, Xu Z, Li X, et al. MAPKs/AP-1, not NF- κ B, is responsible for MCP-1 production in TNF- α -activated adipocytes. *Adipocyte*. 2022;11(1):477-86.
 30. Xu L, Zhou B, Li H, Liu J, Du J, Zang W, et al. Serum levels of progranulin are closely associated with microvascular complication in type 2 diabetes. *Disease Markers*. 2015;2015(1):357279.
 31. Donma O, Donma MM. Progranulin: Is it a new adipocytokine at the crossroads of obesity, metabolic syndrome and cancer. *LIFE: Int J Health Life Sci*. 2017;3(3):29-37.
 32. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metabolism*. 2012;15(1):38-50.
 33. Farazmandi A, REZAEIAN N. Effect of High Intensity Interval Training on Serum Levels of Progranulin and Insulin Resistance Index in Young Sedentary Overweight and Obese Women. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020;16(31):167-79.
 34. Hwang SL, Jeong YT, Li X, Kim YD, Lu Y, Chang YC, et al. Inhibitory cross-talk between the AMPK and ERK pathways mediates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance in skeletal muscle. *British Journal of Pharmacology*. 2013;169(1):69-81.
 35. Öst A, Svensson K, Ruishalme I, Brännmark C, Franck N, Krook H, et al. Attenuated mTOR signaling and enhanced autophagy in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes. *Molecular Medicine*. 2010;16:235-46.
 36. Nicoletto BB, Canani LH. The role of progranulin in diabetes and kidney disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7:1-8.