

Received: 2021/1/25

Accepted: 2021/8/11

How to cite:

Azizzadeh T, Zolfaghari MR, Fattahi A, Khademvatani K. Effect of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training with astaxanthin supplementation on inflammatory factors of cardiac tissue in type 2 diabetic rats. *EBNESINA* 2021;23(3):12-22.

DOI: 10.22034/23.3.12

Original Article

Effect of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training with astaxanthin supplementation on inflammatory factors of cardiac tissue in type 2 diabetic rats

Tohid Azizzadeh¹, Mohammad Reza Zolfaghari^{2✉},
Amir Fattahi³, Kamal Khademvatani⁴

Abstract

Background and aims: The prevalence of diabetes has made necessary changes in lifestyle to prevent its complications. In this study, the effect of moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) with staxanthin supplementation on inflammatory biomarkers in the cardiac tissue of diabetic rats was investigated.

Methods: In this study, 42 male rats (age six weeks), after induction of type 2 diabetes, were randomly divided into seven groups (six in each group): 1) diabetic control; 2) diabetic Sham; 3) diabetes+supplement; 4) diabetes+HIIT; 5) diabetes+HIIT+supplement; 6) diabetes+MICT; and 7) diabetes+MICT+supplement. The HIIT groups ran with an intensity of 80% VO₂max, and MICT groups ran with an intensity of about 65% to 75% VO₂max on the treadmill (five sessions per week for eight weeks). The supplement was taken daily at a dose of 3 mg per kg. The cardiac tissue was removed 24h after the last training session (night fasting). Inflammatory biomarkers (IL-1b, IL-6, TNF- α , and CRP) of the cardiac tissue were measured by Western blotting.

Results: After eight weeks of training, inflammatory biomarkers showed a significant decrease compared to the control group ($p < 0.05$), and no significant changes were observed in the supplement group.

Conclusion: Due to the effect of MICT and HIIT in reducing inflammatory biomarkers, it can be used as a therapeutic strategy. It seems that the MICT with supplements may have more effective in these patients, while supplements alone have no effect on inflammatory markers.

Keywords: High Intensity Interval Training, astaxanthin, Biological Factors, Rats, Type 2 Diabetes

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 23, No. 3, Serial 76 Autumn 2021)

1. PhD student, Department of Physical Education, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

2. Assistant professor, Department of Physical Education, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

3. Assistant professor, Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4. Professor, Cardiology Department, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

✉ Corresponding Author:

Mohammad Reza Zolfaghari

Address:

Tel: +98 (44) 32226557

E-mail: zolfaghari60@gmail.com



Copyright© 2021. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajau.ac.ir>

تأثیر تمرینات ورزشی تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط همراه با مصرف مکمل استاگزانتین بر عوامل التهابی در رتهای دیابتی نوع ۲

توحید عزیززاده^۱، محمدرضا ذوالفقاری^۲، امیر فتاحی^۳، کمال خادم وطنی^۴

چکیده

زمینه و اهداف: شیوع دیابت، تغییر در سبک زندگی را در پیشگیری از عوارض آن ضروری ساخته است. هدف از این مطالعه تأثیر تمرین ورزشی تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط به همراه مکمل استاگزانتین بر بیومارکرهای التهابی در بافت قلب است.

روش بررسی: ۴۲ سرموش صحرایی نر (سن ۶ هفته) پس از القای دیابت به طور تصادفی در ۷ گروه (۶ سر در هر گروه) شامل (۱ کنترل دیابتی؛ ۲ شم دیابتی؛ ۳ دیابت+ مکمل؛ ۴ دیابت+ تمرین تناوبی شدید؛ ۵ دیابت+تناوبی شدید+ مکمل؛ ۶ دیابت+ تمرین تداومی با شدت متوسط؛ و ۷ دیابت+ تمرین تداومی با شدت متوسط+ مکمل قرار گرفتند. گروههای تمرینی تناوبی شدید با شدت VO_2max ۸۰٪ و گروه تمرین تداومی متوسط با شدت حدود ۶۵٪ تا VO_2max ۷۵٪ روی تردمیل دویدند (به مدت ۸ هفته ۵ جلسه‌ای). مکمل به مقدار روزانه ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (ناشتایی شبانه) بافت قلبی برداشته شد. شاخصهای التهابی (IL-6، IL-1b، TNF- α و CRP) بافت قلبی با تکنیک وسترن بلات اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: شاخصهای التهابی بعد از ۸ هفته تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$) و تغییرات معنی‌داری در گروه مکمل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به تأثیر دو شیوه تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید در کاهش شاخص‌های التهابی، می‌توان از آن به عنوان استراتژی درمانی استفاده کرد. به نظر می‌رسد تمرین تداومی همراه با مکمل تأثیر بیشتری در این بیماران داشته باشد. در حالی که مکمل به تنهایی تأثیری بر عوامل التهابی ندارد.

کلمات کلیدی: تمرینات ورزشی تداومی شدید، استاگزانتین، عوامل بیولوژیکی، رت، دیابتی نوع ۲

(سال بیست و سوم، شماره سوم، پاییز ۱۴۰۰، مسلسل ۷۶)
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۵/۲۰

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۶

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، ارومیه، ایران
۲. استادیار، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی، ارومیه، ایران
۳. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بهداشت باروری زنان، تبریز، ایران
۴. استاد، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، گروه تخصصی قلب، ارومیه، ایران

مؤلف مسئول: محمدرضا ذوالفقاری

آدرس: دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی، ارومیه، ایران
تلفن: ۳۳۲۲۶۵۵۷ (۴۴) ۰۹۸
ایمیل: zolfaghari60@gmail.com

مقدمه

دیابت ملیتوس به عنوان یک بیماری متابولیکی مزمن به طور فزاینده‌ای در سراسر جهان در حال افزایش است و انتظار می‌رود در سال‌های آینده با رشد همه‌گیری آن تعداد بیماران مبتلا به دیابت خصوصاً در کشورهای در حال توسعه تبدیل به مشکل سلامت عمومی شود [۱]. براساس فدراسیون بین‌المللی دیابت، ۳۶۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ از بیماری دیابت رنج می‌بردند و افزایش این تعداد به ۵۵۲ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ مورد انتظار است [۲]. صرف نظر از عوامل ژنتیکی مهمترین عامل شیوع دیابت نوع ۲ اضافه وزن است به طوری که تمام اقشار جامعه همچنین کارکنان نیروی‌های نظامی نیز از این بیماری مصون نیستند. اگرچه آمار دقیقی از دیابت در این گروه اعلام نشده با توجه به عوارض آن در بروز بیماری‌های مزمن، یافته‌های پژوهشی برای این گروه نیز حائز اهمیت است. مجموعه گسترده‌ای از عوارض مرتبط با دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی است که عامل ۸۰٪ مرگ و میر در افراد دیابتی است. علی‌رغم همه پیشرفت‌ها، شناسایی عوامل و عوارض بیماری قلبی در افراد دیابتی به چالشی برای پزشکان تبدیل شده است. شناسایی مداخلات تغذیه‌ای و فعالیتهای جسمانی در این بیماری نه تنها در تکامل روشهای درمان مؤثر خواهد بود بلکه روش‌های نوینی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه و درمان ایجاد می‌کند.

بیماری دیابت قلب را به سه روش تحت تأثیر قرار می‌دهد: (۱) نوروپاتی خودکار قلبی؛ (۲) بیماری عروق کرونری به واسطه آترواسکلروز پیشرونده؛ و (۳) کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM).^۱ از عوارض شایع دیابت افزایش خطر ابتلا به DCM است که به واسطه تجمع لیپید در کاردیومیوسیت‌ها، فعالسازی ژن جنینی و هایپرتروفی بطن چپ مشخص گردیده و اختلالات انقباضی را در پی خواهند داشت. دیده شده که دیابت موجب ایجاد التهاب مزمن در قلب می‌شود. چنین حالتی با افزایش

فاکتورهای التهابی و پیش التهابی همانند IL-6 و NFκB سبب تشدید DCM می‌شود [۳-۵]. مطالعات قبلی نشان دادند که به دنبال دیابت میزان فاکتورهای التهابی چون IL-1b، IL-6 و TNF-α در بافت قلبی رت به طور معناداری افزایش می‌یابد [۶]. همچنین گزارش شده که بیان بالای CRP^۲ در سلولهای قلبی می‌تواند موجب ایجاد DCM شود [۷]. از طرف دیگر، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که فاکتورهای التهابی همانند IL-1b، TNF-α و IL-6 می‌توانند موجب هایپرتروفی پاتولوژیک قلب و اختلال در عملکرد آن بشوند [۸-۱۰]. دیده شده که تزریق IL-6 به رت‌ها می‌تواند منجر به ایجاد هایپرتروفی قلبی، التهاب، فیبروزیس و اختلال دیاستولی شود [۱۱]. به علاوه IL-1b می‌تواند موجب القای آپوپتوز در سلولهای قلبی شود [۱۲]. اثر منفی فاکتورهای التهابی چون IL-6، IL-1b و TNF-α بر عملکرد انقباضی قلب نیز گزارش شده است [۱۳، ۱۴].

در راستای جلوگیری و بهبود اختلالات قلبی در دیابت با استفاده از تقویت سیستم ضدالتهابی داروها، عصاره‌های گیاهی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی زیادی مورد استفاده قرار گرفته است. استاگزانتین یک کارتنوئید از دسته زانتوفیل‌ها با منشأ دریایی (از ریزجلبک) است که اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی آن در مطالعات انسانی و حیوانی به اثبات رسیده است. وجود گروه‌های هیدروکسیل و کتون روی هر حلقه یونی همراه با پیوند دوگانه، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی استاگزانتین را شرح می‌دهد [۱۵]. مصرف مکمل استاگزانتین پس از تمرین با حفاظت سلولهای بتای پانکراس از سمیت گلوکز، یک عامل ایمونولوژیکی در بهبود اختلال عملکردی لنفوسیت‌های موش‌های دیابتی شناخته شده است [۱۶، ۱۷]. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که فعالیت هیپوگلیسمی استاگزانتین به بازسازی سلولهای بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین ارتباط داده می‌شود. بنابراین موجب افزایش

2. C-reactive protein

1. Dilated cardiomyopathy

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۴۲ سر رت نر ۶ هفته‌ای در دامنه وزنی 20 ± 330 گرم پس از القای دیابت نوع ۲ (تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین) به طور تصادفی در ۷ گروه (۶ سر در هر گروه) شامل: (۱) کنترل دیابتی؛ (۲) شم دیابتی؛ (۳) دیابت + مکمل؛ (۴) دیابت + تمرین تناوبی شدید؛ (۵) دیابت + تمرین تناوبی شدید + مکمل؛ (۶) دیابت + تمرین مداومی با شدت متوسط؛ و (۷) دیابت + تمرین مداومی با شدت متوسط + مکمل قرار گرفتند. جهت القاء دیابت، ابتدا نیکوتین آمید (95 mg/kg محلول در سالین) به صورت درون صفاقی تزریق و پس از ۱۵ دقیقه، استرپتوزوتوسین 55 mg/kg که در محلول بافر سیترات 0.1 مولار با $\text{pH } 4/5$ حل شده به صورت درون صفاقی تزریق شد [۲۲]. برای تشخیص دیابتی بودن موشها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانت در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری و مقدار قند خون اندازه‌گیری و قند خون بالای 200 mg/dl به عنوان معیاری برای دیابتی شدن آنها بود [۱۸، ۲۳، ۲۴].

تمرین تناوبی شدید بر اساس پروتکل کیم و همکاران شامل دویدن روی تردمیل ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته با شدت $80\% \text{ VO}_2\text{max}$ بود. در آغاز هر جلسه تمرینی با ۵ تکرار 30 ثانیه‌ای با سرعت 29 متر در دقیقه شروع شده که با ۱ دقیقه استراحت فعال با سرعت 13 متر در دقیقه دویدن بر روی تردمیل ادامه یافت. سپس هر هفته ۱ متر در دقیقه بر سرعت تردمیل و ۱ تکرار در هر جلسه اضافه شد و در هفته هشتم به ۱۲ تکرار با سرعت 36 متر در دقیقه رسید. در هر جلسه ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن با سرعت 10 متر در دقیقه اختصاص داده شد [۲۵].

برنامه تمرین مداومی با شدت متوسط شامل ۸ هفته دویدن فزاینده روی تردمیل و به مدت ۵ روز متوالی در هفته با شدت 65 تا $75\% \text{ VO}_2\text{max}$ بود. هفته اول موش‌ها با سرعت 12 متر در دقیقه به مدت 15 دقیقه شروع به فعالیت کرده و هر ۲ هفته سرعت، به مقدار 4 متر در دقیقه و مدت فعالیت 5 دقیقه

حساسیت انسولینی و فعالسازی برداشت گلوکز توسط بافت‌های پیرامونی می‌شود [۱۸].

درک بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری در بیماران با DCM گزینه‌های کنترلی و درمانی بهتری را فراهم می‌کند که شامل تغییر سبک زندگی، کنترل دیابت پیشرفته، مدیریت فشارخون و بیماری عروق کرونری در صورت وجود، روش‌های درمانی کاهنده لیپید و مدیریت نارسایی قلبی هستند. تمرینات ورزشی به عنوان یک روش غیردارویی در نارسایی قلبی شناخته شده است. در مطالعات آزمایشگاهی روی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، تمرینات ورزشی هموستاز گلوکز میوکاردی، دفاع آنتی‌اکسیدانی، عملکرد قلبی، تحمل قلب در برابر ایسکمی و تغییرات میتوکندریایی و ماتریکس خارج سلولی فراساختاری را بهبود می‌بخشد [۱۹، ۲۰]. آزمایشات حیوانی نشان می‌دهد ورزش به عنوان یک روش غیردارویی و مؤثر در بهبود سیستم التهابی و کاهش فشارخون عمل می‌کند. اگرچه اثر مفید تمرینات ورزشی منظم بر سیستم قلبی و عروقی تأیید شده است ولی مکانیسم‌های آن به طور کامل شناسایی نشده‌اند و گاهی نتایج، ضد و نقیض هستند. به طور مثال دیده شده که تمرینات ۸ هفته‌ای در رت‌ها می‌تواند موجب القای بیان ژنهای IL-1b و TNF- α شود [۲۱].

با توجه به بالا بودن میزان فاکتورهای التهابی در سلول‌های قلب بیماران دیابتی که منجر به اختلالات انقباضی، فیبروزیس و آپوپتوز سلول‌های قلبی می‌شود و از طرفی بررسی نتایج بیانگر اثرات ضدالتهابی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی همانند استاگزانتین است، لیکن نتایج متناقضی در مورد اثر تمرینات ورزشی مختلف بر سیستم التهابی وجود دارد، ضروریست تا اثرات تمرینات ورزشی مختلف بر سیستم التهابی بافت قلب در دیابت مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات دو نوع تمرین ورزشی مداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل استاگزانتین بر بیومارکرهای التهابی IL-1b، IL-6، TNF- α و CRP بافت قلب انجام شد.

آمونیم پرسولفات (APS)^۶ آغاز و با اضافه کردن TEMED^۷ موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد از APS شده که این رادیکال‌ها باعث پلیمریزاسیون می‌شود. سپس محلول ژل کامل به همراه TEMED را توسط سمپلر در فضایی بین دو شیشه ریخته به طوری که تا دوسوم شیشه‌ها پر شود. سپس مقداری اتانول اشباع شده اسپری می‌شود تا مانع خشک شدن ژل شود. ۱۲ میکرولیتر از نمونه‌ها با سرنگ همپلتون در چاهک‌ها ریخته و شیشه‌های حاوی ژل، درون تانک الکتروفورز قرار داده شدند. بافر الکتروفور اضافه و پس از اتمام انتقال پروتئین‌ها بر سطح کاغذ PVDF^۸، کاغذ به مدت یک ساعت و ۱۵ دقیقه در دمای اتاق با محلول بلاتینگ شیک شد. پس از پایان یافتن زمان بلاتینگ کاغذ با آنتی‌بادی اولیه‌ای که با محلول بلاتینگ به مقدار معین آنتی‌بادی اولیه (sc-47778, 1: 300) β -actin مخلوط و رقیق شده است، به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت انکوبه شدند. پروتئین‌ها با واکنش الکتروشیمیایی لومینسانس^۹ و با تجزیه و تحلیل دانسیتومتری با نرم افزار Image J اندازه‌گیری شدند.

ملاحظات اخلاقی

بر اساس بیانیه هلسینکی در مطالعه بر روی حیوانات با توجه به حفظ محیط زیست و آسایش حیوانات آزمایشگاهی، در این مطالعه حداقل نمونه که جهت اجرا و نتیجه‌گیری صحیح مطالعه لازم بود، گزینش شد. همچنین در طی مدت مطالعه شرایط مناسب تغذیه و زندگی نمونه‌ها ایجاد شد. علاوه بر رعایت شرایط حمل و نقل، نگهداری و تغذیه مناسب که از ملزومات تحقیق است، برای رعایت اصول اخلاقی و به حداقل رساندن درد حیوان ضمن رعایت دوز مناسب محلول کتامین و زایلازین، تزریق و جراحی توسط فرد متخصص صورت گرفت.

افزایش داشت تا در دو هفته آخر موش‌ها با سرعت ۲۴ متر در دقیقه و به مدت ۳۶ دقیقه فعالیت داشتند. شیب نوار گردان به طور ثابت ۵٪ بود. گروه‌های دیابتی شم و مکمل نیز در طی دوره ۸ هفته بر روی نوارگردان قرار گرفته ولی هیچ فعالیتی انجام ندادند [۲۶].

بعد از هر جلسه تمرینی گروه‌های مکمل روزانه ۳ میلی گرم استاگزانتین شرکت سیگما ($\leq 92\%$; A9335) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن محلول در ۳/۰ میلی لیتر روغن زیتون به صورت گاواژ دریافت می‌کردند [۱۸]. گروه کنترل در ابتدای مطالعه برای بررسی تأثیر زمان، جراحی شدند و بافت قلبی آنان برداشته شد. همچنین ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (ناشتایی شبانه) دیگر گروه‌های مورد مطالعه (گروه‌های تمرینی، تمرین + مکمل، مکمل و شم) به واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین با دوز ۹۰ mg/kg و زایلازین با دوز ۱۰ mg/kg بیهوش شدند. سپس قفسه سینه شکافته و بافت قلبی برداشته شد، در نیتروژن مایع فریز و برای آنالیزهای بعدی پس از شست‌وشو در محلول سالین نگهداری شد. بیومارکرهای التهابی IL-1b، IL-6، TNF- α و CRP بافت قلبی با تکنیک وسترن بلات اندازه‌گیری گردید.

در روش وسترن بلات، برای استخراج نمونه‌ها، ابتدا بافتها از بافر لیز^۱ سپس از بافر RIPA^۲ به همراه ۱/۰٪ آنتی پروتئاز کوکتیل (شرکت رُش^۳) استفاده شد. نمونه‌ها در دمای ۴ درجه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع شفاف سوپرناتانت حاوی پروتئین استخراج شدند. از BSA^۴ به عنوان پروتئین استاندارد برای اندازه‌گیری میزان پروتئین استفاده شد. از جذب نوری میانگین هر غلظت برای کشیدن منحنی استاندارد که جذب نوری پروتئینی با غلظت‌های مشخص را نشان می‌دهد، استفاده شد. پلیمریزاسیون ژل SDS-PAGE^۵ با افزودن

6. Ammonium persulfate
7. Tetramethylethylenediamine
8. Polyvinylidene Flouride
9. Electrochemiluminescence (ECL)

1. Lysis buffer
2. Radioimmunoprecipitation assay buffer
3. Roche
4. Bovine Serum Albumin
5. sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و جهت همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. آزمون تحلیل واریانس یک راهه جهت تحلیل اختلاف معناداری میانگین‌های بین گروه‌ها و در صورت معنی دار بودن نتایج، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه زوجی استفاده شد. کلیه داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شد. در کلیه آزمون‌ها سطح معنی‌داری $p < 0.05$ معنی‌داری تلقی گردید. شکلها توسط نرم افزار prism ترسیم گردید.

یافته‌ها

براساس نتایج، وزن رت‌ها در گروه‌های با مداخله تمرینی و مکمل علی‌رغم کاهش، از نظر آماری معنادار نبود ($p > 0.05$). در گروه شم، افزایش وزن معنی‌داری نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد ($p < 0.05$). میزان گلوکز ناشتا در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه شم به میزان معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$). تغییرات گلوکز در گروه مکمل معنادار نبود. ($p > 0.05$). میانگین و انحراف معیار وزن در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است.

بین میانگین سطوح $TNF-\alpha$ در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($F=7/432$ ، $p=0/003$) براساس نتایج آزمون توکی بین میانگین گروه شم با کنترل اختلاف معنادار نبود ($p=0/87$)، همچنین بین گروه مکمل و گروه کنترل علی‌رغم کاهش در $TNF-\alpha$ این اختلاف معنادار نبود ($p=0/06$). میانگین سطوح $TNF-\alpha$ بین گروه‌های تمرین تداومی و تناوبی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب

$p=0/002$ ، $p=0/01$). تمرین تداومی + مکمل در مقایسه با تمرین تناوبی دارای تفاوت معنادار آماری بود ($p < 0.05$). (نمودار ۱-الف)

تغییرات IL-6 بین گروه‌ها معنادار بود ($F=8/356$ ، $p=0/001$). آزمون تعقیبی توکی بین میانگین IL-6 گروه شم با گروه کنترل تفاوتی را نشان نداد ($p=0/96$). بین میانگین گروه مکمل با گروه کنترل اختلاف معنی‌نمود ($p=0/07$) میانگین IL-6 در هر دو گروه تمرین تداومی و تناوبی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب $p=0/003$ ، $p=0/002$). همچنین میانگین هر دو گروه در مقایسه با گروه مکمل تفاوت معنادار بود (به ترتیب $p=0/003$ ، $p=0/004$). در مقایسه بین گروه‌های تمرینی اثر تمرین تداومی + مکمل به لحاظ آماری بیشتر از تمرین تناوبی با مکمل بود ($p < 0.05$). (نمودار ۱-ب)

تغییرات CRP نیز بین گروه‌ها دارای تفاوت معنی‌دار بود ($F=5/462$ ، $p=0/002$). آزمون تعقیبی توکی نشان داد بجز میانگین گروه شم ($p=0/36$) دیگر گروه‌ها با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار داشتند ($p < 0.001$). میانگین سطوح CRP در هر دو گروه تمرینی تداومی و تناوبی با گروه مکمل تفاوت معنادار بود ($p < 0.004$) و در شرایطی که تمرینات ورزشی تداومی و تناوبی با مصرف مکمل توأم گردید این تفاوت‌ها در مقایسه با گروه مکمل معنی‌دارتر شد (به ترتیب $p=0/005$ ، $p=0/003$). (نمودار ۱-ج)

تحلیل واریانس حاکی از تفاوتی معنی‌دار بین میانگین سطوح IL-1b در گروه‌ها داشت ($F=6/324$ ، $p=0/003$). آزمون توکی نشان دهنده عدم تفاوت بین میانگین گروه مکمل با کنترل ($p=0/06$) بود. میانگین سطوح IL-1b در گروه‌های

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار قند خون و وزن رت‌ها در گروه‌های دیابتی

شاخص	گروه	کنترل	شم	مکمل	تناوبی	تناوبی + مکمل	تداومی	تداومی + مکمل
وزن در ابتدای پژوهش (g)	۳۴۸/۶±۱۵/۳	۳۲۵/۱۹±۱۴/۲۱	۳۵۰/۱۲±۱۲/۲۲	۳۴۱/۱۸±۱۳/۵۱	۳۴۸/۱۹±۱۷/۱۳	۳۵۲/۱۰±۱۳/۱۲	۳۳۰/۱۲±۱۸/۳۲	
وزن پس از ۸ هفته (g)	-	۳۶۲/۸±۱۵/۴	۳۴۱/۶±۱۵/۳	۳۳۴/۲±۱۴/۵	۳۳۵/۳±۱۷/۲	۳۴۱/۴±۱۴/۶	۳۲۲/۳±۲۸/۵	
گلوکز در ابتدای پژوهش (mg/dl)	۲۵۱/۱۲±۳۲/۶۲	۲۷۴/۱۸±۲۶/۳۵	۲۶۰/۱۲±۱۶/۵۱	۲۴۷/۱۱±۲۴/۲۲	۲۵۳/۱۳±۲۱/۳۶	۲۶۸/۱۲±۲۲/۴۲	۲۶۱/۱۲±۱۷/۳۲	
گلوکز پس از ۸ هفته (mg/dl)	-	۳۸۹/۱۴±۳۳/۳۴	۲۷۲/۱۶±۱۲/۲۲	۲۰۹/۱۷±۱۷/۳۵	۲۰۹/۱۷±۱۷/۳۵	۱۹۳/۱۲±۱۸/۱۲	۱۸۸/۱۲±۲۳/۳۲	۱۸۱/۱۲±۱۵/۳۲

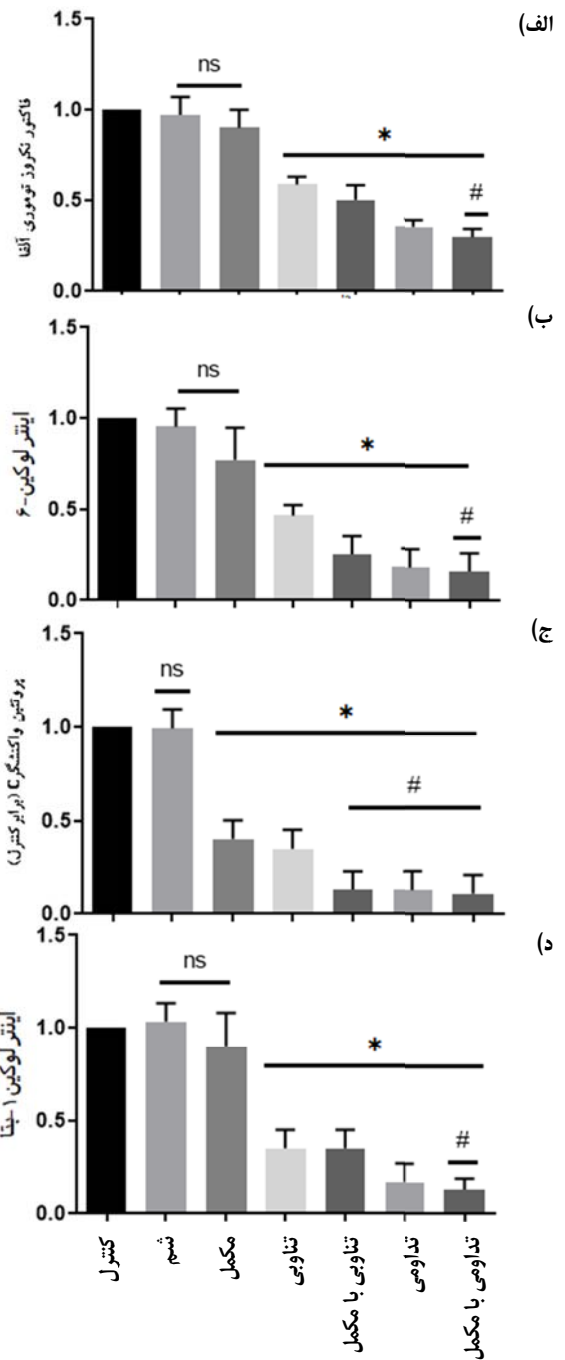
* تغییرات معنادار

با گروه مکمل نشان دادند (به ترتیب $p=0/004$, $p=0/003$). بررسی اثرات تمرین تداومی و تناوبی نشان داد که تأثیر تمرین تداومی + مکمل به لحاظ آماری بیشتر از تمرین تناوبی است ($p < 0/05$). (نمودار ۱-د)

بحث و نتیجه گیری

تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته تمرینات تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید به همراه مکمل باعث کاهش معنادار TNF- α بافت قلب رتهای دیابتی می‌گردد. در راستای یافته‌های تحقیق حاضر، سیلوا^۱ و همکاران گزارش کردند یک برنامه تمرینی شنا ۵ روز در هفته روزانه ۹۰ دقیقه با لود ۵٪ وزن بدن به مدت ۸ هفته در کاهش فیروز میوکارد، TNF- α در موشهای صحرایی ویستار دیابتی مؤثر است [۲۷]. همچنین عباسی‌دلویی و همکاران نشان دادند ۶ هفته تمرین هوازی ۵ روز در هفته با شدت متوسط به همراه مصرف ال کارنیتین بر کاهش TNF- α بافت قلب موشهای دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد [۲۸]. دلفان و همکاران با مقایسه و بررسی تأثیر تمرین تناوبی ($90\% - 85\% VO_2max$) و تمرین تداومی ($60\% VO_2max$) به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته بر مسیر سیگنالینگ DCM گزارش کردند که هر دو برنامه تمرینی، به طور خاص تناوبی با شدت بالا، به طور قابل توجهی باعث کاهش قند خون، افزایش عملکرد قلب می‌شود. درحالی که در مطالعه حاضر تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط در کاهش عوامل التهابی بیشتر بود که علت آن می‌تواند تفاوت در ویژگی‌های پروتکل تمرینی باشد.

در تحقیق حاضر، درگروه دریافت کننده مکمل استاگزانتین کاهش عوامل التهابی (CRP, TNF- α , IL-6, IL-1b) مشاهده گردید با این وجود تغییرات مشاهده شده نسبت به گروه کنترل و شم معنادار نبود. در این رابطه می‌توان عنوان کرد استاگزانتین دارای هر دو اثر ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی



نمودار ۱- تأثیر ۸ هفته تمرین و مکمل بر TNF- α (الف)، IL-6 (ب)، CRP (ج) و IL-1b (د)، یافت قلبی رتهای دیابتی

ns: عدم تفاوت با گروه کنترل، *: تفاوت با گروه کنترل، #: تفاوت با گروه تناوبی

تمرینی تداومی و تناوبی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب $p=0/001$, $p=0/002$) همچنین نسبت به گروه مکمل تفاوتی معنادار بود (به ترتیب $p=0/004$, $p=0/003$). میانگین سطوح IL-1b در گروه‌های تمرینی تداومی + مکمل و تناوبی + مکمل نیز تفاوت معنی‌داری

میوکاین‌ها ممکن است در ایجاد تأثیرات مفید بر سلامتی در برابر بیماری‌های مزمن مرتبط با التهاب درجه پایین مانند دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی نقش داشته باشند [۳۴].

کاهش وزن از طریق سازگاری‌های متابولیکی حاصل از بهبود عملکرد و بیوزنر میتوکندریایی از طریق مسیرهای پیام‌رسانی AMPK و PGC-1 α منجر به کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی می‌گردد [۳۵، ۳۶]. اگر چه کاهش وزن مشاهده شده در گروه‌های تمرینی در این مطالعه معنادار نبود با این حال عدم افزایش آن در گروه‌های تمرینی می‌تواند نقش مهمی در تغییر متابولیسم قلبی و کاهش تولید عوامل التهابی از بافت چربی داشته باشد. در همسویی با نتایج پژوهش حاضر محققان نشان دادند تمرینات ورزشی متوسط از طریق کاهش وزن، التهاب قلبی را کاهش می‌دهد و اضافه وزن ناشی از چربی عامل مهمی در افزایش عوامل التهابی قلبی است [۳۷]. انباشت ذخایر چربی به طور مستقیم و غیرمستقیم در افزایش نفوذ ماکروفاژها به بافت چربی و تولید TNF- α و دیگر عوامل التهابی درگیر است [۳۴]. تحت چنین شرایطی فعالیت ورزشی نقش مهمی در افزایش ظرفیت تنفس میتوکندریایی، مصرف چربی و جلوگیری از اثرات سمیت چربی‌ها دارد [۳۸]. در مطالعه حاضر تغییرات وزن علی‌رغم کاهش در گروه‌های تمرین معنادار نبود. این احتمال وجود دارد که تمرینات ورزشی سبب کاهش چربی مرکزی شده باشد - اگر چه در این تحقیق اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های این تحقیق است - و نقش مهمی در کاهش عوامل التهابی پایه و کاهش قند خون دارد. به طوری که، کاهش گلوکز خون مشاهده شده در گروه‌های تمرینی می‌تواند تأییدی بر این ادعا باشد که عامل تعیین کننده‌ای در عوامل التهابی است. در تفسیر مکانیسم اثر آن می‌توان به کاهش انباشتگی میانجی‌های سمی کربوتوکسیک در بیماران با هایپرگلیسمی بالا اشاره کرد که پیامد آن کاهش التهاب مزمن است [۳۹].

کاهش CRP مشاهده شده در این تحقیق موافق با مطالعات قبلی است. بنابر یافته‌های موجود IL-6 در شدت‌های

قوی است که اثرات آن در مطالعات انسانی و حیوانی به اثبات رسیده است. حمایت استاگزانتین از یکپارچگی سلولی بویژه سلول‌های بتای پانکراس، یک عامل ایمونولوژیک و مهارکننده اختلالات عملکردی در موش‌های دیابتی شناخته شده است [۱۸، ۲۹]. در مطالعات متعددی اثرات استاگزانتین در افزایش حساسیت انسولینی و کمک به بازسازی سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده دیده شده است [۱۸]. در یک بررسی فراتحلیلی تأثیر مکمل استاگزانتین (بادوزهای بالاتر و پایین‌تر از ۱۲mg) بر چاقی، فشار خون، CRP، میزان قند خون و نیمرخ چربی مطالعه شد که حاکی از عدم اجماع کامل در نتایج داشت و دلیل آن تفاوت در دوز مصرفی، طول دوره مصرف، زمان مصرف و شرایط نمونه‌ها، همچنین شدت آسیب ناشی از بیماری گزارش شد [۳۰] که می‌تواند از علل تناقض نتایج تحقیق حاضر با دیگر یافته‌ها باشد.

تحقیق حاضر تغییرات کاهش‌ی معناداری در IL-6 نشان داد. ونگ^۱ و همکاران نشان دادند تمرینات ورزشی (دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۰m/s به مدت ۸ هفته) به عنوان یک درمان در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی مزمن و دیابت نوع ۲ مؤثر است [۳۱]. همچنین براساس مطالعه گلیسون^۲ و همکاران در طول ورزش منظم با شدت متوسط، IL-6 به عنوان یک میوکاین توسط فیبرهای عضلانی تولید می‌شود [۳۲، ۳۳]. IL-6 مترشح از عضله هنگام فعالیت با شدت متوسط باعث ظهور در گردش سایر سیتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-1 α (آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱) و IL-10 و تولید سیتوکاین پیش التهابی TNF- α را مهار می‌کند. به طوری که ورزش منظم با شدت متوسط TNF- α را سرکوب می‌کند که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. در نتیجه از بروز مقاومت به انسولین ناشی از TNF- α محافظت می‌کند [۳۲، ۳۴]. IL-6 ترشحاتی از عضلات به عنوان اولین میوکاین معرفی شده است که طی فعالیت تولید و آزاد می‌شود. بنابراین

1. Wang
2. Gleeson

نوع ۲ باشد.

از مداخله تمرینات ورزشی تداومی و تناوبی به همراه مکمل می‌توان برای بهبود سلامت، و خود مراقبتی در نظامیان استفاده نمود. همچنین برای ارتقاء آمادگی بدنی و مقابله با اثرات مخرب دیابت بهتر است از این مداخلات در گروه بیماران و خانواده های نظامیان بهره گرفت. آموزش مداخله‌های ورزشی به کادر درمان جهت درمان بیماران پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه شرکت‌کنندگان در مطالعه صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم. این پژوهش مصوب (۹۸/۱۲/۱۲) با کد (۲۹۰۵) پایان‌نامه دانشجوی دکتری است که با شناسه اخلاق IR.URMIA.REC.1399.012 در سامانه ملی اخلاق در پژوهشهای زیست پزشکی به ثبت رسیده است.

تعارض در منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در ایده‌پردازی و انجام طرح، همچنین نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

در این مطالعه از هیچ سازمانی حمایت مالی دریافت نشده است.

بالای ۶۴٪ VO_2max افزایش می‌یابد و در شدت‌های ۶۴-۶۶٪ VO_2max افزایش چندانی در عوامل ایمنی ایجاد نمی‌کند [۳۴]. بنابراین، افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون IL-6 متعاقب IL-10 در تمرینات با شدت بالا مشاهده می‌گردد و افزایش CRP عمدتاً پس از تمرینات شدید و طولانی مدت صورت می‌گیرد. بنابراین تمرینات طولانی با شدت بیش از ۶۴٪ VO_2max اغلب منجر به افزایش سطوح میانجی‌های التهابی و افزایش ریسک التهاب مزمن در افراد غیرفعال می‌شود. در مقابل ورزش با شدت متوسط یا شدت بالا به همراه وهله‌های استراحتی مناسب در کسب حداکثر اثرات سودمند ورزشی مؤثر است که با یافته‌های تحقیق حاضر همخوانی دارد. بررسی تغییرات ساختاری و عملکردی قلب و استفاده از روش DEXA در تعیین چربی مرکزی می‌تواند تفسیر پاسخ‌های التهابی را تقویت کند که به دلیل محدودیت‌های آزمایشگاهی انجام نگرفت. لذا توصیه می‌شود در مطالعات آتی مد نظر قرار گیرد.

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد تمرینات تداومی شدت متوسط و تناوبی با شدت بالا نقش مهمی در کاهش قند خون و کاهش عوامل التهابی (IL-6، IL-1b، TNF- α ، CRP) دارند. به طوری که آزمون تعقیبی نشان داد تمرین تداومی همراه با مکمل تأثیر بیشتری در کاهش عوامل التهابی دارد. همچنین مصرف مکمل (۳mg/kg/day) علی‌رغم اثرات کاهشی آن در عوامل التهابی مؤثر نبود. بنابراین نتایج این تحقیق بیانگر این است که هردو تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط توأم با مصرف مکمل می‌تواند مداخله درمانی مؤثری برای کاهش عوامل التهابی در دیابت

References

- Gonçalves N, Gomes-Ferreira C, Moura C, Roncon-Albuquerque R, Jr., Leite-Moreira AF, Falcão-Pires I. Worse cardiac remodeling in response to pressure overload in type 2 diabetes mellitus. *International journal of cardiology*. 2016;217:195-204. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.178
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):311-321. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.029

3. Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I, Yoshino T, et al. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2015;64(2):618-630. doi:10.2337/db13-1896
4. Kellogg AP, Converso K, Wiggin T, Stevens M, Pop-Busui R. Effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation on cardiac autonomic and left ventricular function in experimental diabetes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2009;296(2):H453-H461. doi:10.1152/ajpheart.00678.2008
5. Guo Z, Xia Z, Jiang J, McNeill JH. Downregulation of NADPH oxidase, antioxidant enzymes, and inflammatory markers in the heart of streptozotocin-induced diabetic rats by N-acetyl-L-cysteine. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2007;292(4):H1728-H1736. doi:10.1152/ajpheart.01328.2005
6. Kosuru R, Kandula V, Rai U, Prakash S, Xia Z, Singh S. Pterostilbene decreases cardiac oxidative stress and inflammation via activation of AMPK/Nrf2/HO-1 pathway in fructose-fed diabetic rats. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2018;32(2):147-163. doi:10.1007/s10557-018-6780-3
7. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, Shimoda Y, Segawa I, Hiramori K. C-reactive protein co-expresses with tumor necrosis factor-alpha in the myocardium in human dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2005;7(5):748-754. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.018
8. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis. *Circulation research*. 2016;119(1):91-112. doi:10.1161/circresaha.116.303577
9. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation research*. 2015;116(7):1254-1268. doi:10.1161/circresaha.116.302317
10. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation*. 2015;131(11):1019-1030. doi:10.1161/circulationaha.114.008788
11. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2010;56(2):225-231. doi:10.1161/hypertensionaha.109.148635
12. Liu Z, Zhao N, Zhu H, Zhu S, Pan S, Xu J, et al. Circulating interleukin-1 β promotes endoplasmic reticulum stress-induced myocytes apoptosis in diabetic cardiomyopathy via interleukin-1 receptor-associated kinase-2. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14(1):1-9. doi:10.1186/s12933-015-0288-y
13. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992;257(5068):387-389. doi:10.1126/science.1631560
14. Van Tassel BW, Seropian IM, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Interleukin-1 β induces a reversible cardiomyopathy in the mouse. *Inflammation research*. 2013;62(7):637-640. doi:10.1007/s00011-013-0625-0
15. Hussein MA. Cardioprotective effects of astaxanthin against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Nutrition and food sciences*. 2015;5(1):1-6. doi:10.4172/2155-9600.1000335
16. Ikeuchi M, Koyama T, Takahashi J, Yazawa K. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2006;29(10):2106-2110. doi:10.1248/bpb.29.2106
17. Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa T. Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Redox report*. 2002;7(5):290-293. doi:10.1179/135100002125000811
18. Said M, Al-Bulish M, Xue C, Waly M, Xu J, Wang Y-M, et al. The defensive role of antioxidants astaxanthin against oxidative damage in diabetic rats injected with streptozotocin. *Journal of food and nutrition research*. 2017;5(3):191-196. doi:10.12691/jfmr-5-3-9
19. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *The Korean journal of internal medicine*. 2017;32(3):404-421. doi:10.3904/kjim.2016.208
20. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DH, Fernandes AA, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:1-11. doi:10.1155/2015/457848
21. Silva SD, Jr., Jara ZP, Peres R, Lima LS, Scavone C, Montezano AC, et al. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: role for local angiotensin II reduction. *PLoS one*. 2017;12(12):e0189535. doi:10.1371/journal.pone.0189535
22. Ar'Rajab A, Ahrén B. Long-term diabetogenic effect of streptozotocin in rats. *Pancreas*. 1993;8(1):50-57. doi:10.1097/00006676-199301000-00011
23. Garrow J. Obesity: definition, aetiology and assessment. *Encyclopedia of human nutrition*. Academic press. 1999;3:1430-1434. doi:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1
24. Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2017;21(1):1-8.
25. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilit*. 2007;14(6):753-760. doi:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1
26. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovascular diabetology*. 2007;6:38. doi:10.1186/1475-2840-6-38
27. da Silva E, Natali AJ, da Silva MF, Gomes Gde J, da Cunha DN, Toledo MM, et al. Swimming training attenuates the morphological reorganization of the myocardium and local inflammation in the left ventricle of growing rats with untreated experimental diabetes. *Pathology, research and practice*. 2016;212(4):325-334. doi:10.1016/j.prp.2016.02.005
28. Abbassi Daloui A, Ziaolhagh SJ, Saeidi A. The effect of aerobic exercise and a synthesized insulin nanocomposite hydrogel on TNF- α and IL-6 in plasma of type 1 diabetic rats. *Journal of basic research in medical sciences*. 2020;7(2):38-46.

29. Nguyen VP, Kim SW, Kim H, Kim H, Seok KH, Jung MJ, et al. Biocompatible astaxanthin as a novel marine-oriented agent for dual chemo-photothermal therapy. *PloS one*. 2017;12(4):e0174687. doi:10.1371/journal.pone.0174687
30. Hajhashemy Z, Saneei P. Meta-analysis of astaxanthin supplementation on obesity, blood pressure, CRP, glycemic biomarkers, and lipid profile: reanalysis is needed. *Pharmacological research*. 2020;105171-105171. doi:10.1016/j.phrs.2020.105171
31. Wang J, Polaki V, Chen S, Bihl JC. Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020;2020:1-12. doi:10.1155/2020/8830537
32. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Seminars in immunopathology*. 2019;41(4):491-499. doi:10.1007/s00281-019-00747-2
33. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews. Immunology*. 2011;11(9):607-615. doi:10.1038/nri3041
34. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise-a systematic review. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1-14. doi:10.3389/fphys.2019.01550
35. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The journal of physiology*. 2020;598(14):2977-2993. doi:10.1113/jp276747
36. Bianchi VE. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. *Clinical nutrition ESPEN*. 2018;28:21-35. doi:10.1016/j.clnesp.2018.08.007
37. Liao PH, Hsieh DJ, Kuo CH, Day CH, Shen CY, Lai CH, et al. Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts. *Oncotarget*. 2015;6(34):35383-35394. doi:10.18632/oncotarget.6168
38. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *The journal of clinical investigation*. 2002;109(1):121-130. doi:10.1172/jci14080
39. Kroemer G, López-Otín C, Madeo F, de Cabo R. Carbotoxicity-noxious effects of carbohydrates. *Cell*. 2018;175(3):605-614. doi:10.1016/j.cell.2018.07.044.