Original Article

The effect of eight weeks of intense and continuous intermittent training on GDF15 and IL6 factor levels in overweight men

Moradi M[1], Akbarnejhad A[*1], Choobineh S[1], Shabkhiz F[1]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran

Received: 2021/04/18 | Accepted: 2020/10/14

Abstract:

Background: Exercise seems to be effective on factors associated with diseases such as obesity, diabetes or cardiovascular disease. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of high intensity interval and continuous training on GDF15 and IL6 in overweight men.

Materials and Methods: The present study is a semi-experimental study with a pretest-posttest design with a control group. For this purpose, 36 overweight young people in Ahar were selected as a sample and randomly divided into Intense Intensity Exercise (HIIT), Continuous Exercise (MICT) and Control. The training protocol was performed three days a week for eight weeks. 48 hours before the first training session, blood samples were taken from 5 cc of the brachial artery to assess the levels of GDF15 and interleukin 6 by ELISA. The post-test was repeated exactly with the pre-test conditions. The collected data were analyzed by SPSS software version 20 using analysis of covariance.

Results: The results showed that the mean of IL6 was significantly different between the groups ($P = 0.029$) so that the mean of IL-6 in the control group was significantly higher than the other two groups and in the HIIT group was significantly higher than the MICT group. Another result is the lack of significant difference in mean GDF15 between the three groups.

Conclusion: The results of this study showed that performing HIIT and MICT exercises can improve the cardiovascular status of overweight people by changing the factors affecting cardiovascular conditions such as GDF-15 and IL-6. There is no difference in the use of the two exercises, also.

Keywords: Interval, Continuous, GDF15, IL-6, Overweight

*__Corresponding Author__
Email: aakbarnejad@yahoo.com
Tel: 00989120760472
Fax: 00982188351742

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2021; Vol. 25, No 2, Pages 978- 986.

Please cite this article as: Moradi M, Akbarnejhad A, Choobineh S, Shabkhiz F. The effect of eight weeks of intense and continuous intermittent training on GDF15 and IL6 factor levels in overweight men .***Feyz*** 2021; 25(3): 978-86.

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت و تداومی بر سطوح فاکتورهای GDF15 و IL6 در مردان دارای اضافه وزن

محمّد مرادی [۱]، علی اکبرنژاد [۲*]، سیروس چوبینه [۲]، فاطمه شب‌خیز

خلاصه:

سابقه و هدف: به نظر می‌رسد که انجام فعالیت ورزشی بر روی فاکتورهای مرتبط با بروز بیماری‌هایی مانند چاقی، دیابت یا بیماری‌های قلبی - عروقی مؤثر باشد. از این‌رو، هدف تحقیق حاضر تعیین تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت و تداومی بر GDF15 و IL6 در مردان دارای اضافه وزن بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع نیمه‌تجربی است که با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد. بدین‌منظور ۳۶ نفر از افراد جوان شهر اهر دارای اضافه وزن به‌عنوان نمونه انتخاب گردیدند و به‌صورت تصادفی به گروه تمرین تناوبی پرشدت (HIIT)، تمرین تداومی (MICT) و گروه کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرینی سه روز در هفته به‌مدت هشت هفته انجام شد. ۴۸ ساعت پیش از اوّلین جلسه تمرین، خون‌گیری به میزان ۵ سی‌سی از شریان بازویی، جهت بررسی مقادیر GDF15 و اینترلوکین ۶ به‌روش الایزا مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. پس‌آزمون با شرایط پیش‌آزمون عیناً تکرار شد. داده‌های جمع‌آوری‌شده از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که میانگین IL6 بین گروه‌های موردمطالعه اختلاف معناداری داشت (P =۰/۰۲۹)؛ به‌طوری‌که میانگین IL-6 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر و در گروه HIIT به‌طور معناداری بیشتر از گروه MICT بود. از دیگر نتایج، عدم معناداری تفاوت میانگین GDF15 بین سه گروه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که انجام تمرینات HIIT و MICT می‌تواند با تغییر در فاکتورهای مؤثر بر شرایط قلبی - عروقی همچون GDF-15 و IL-6 موجب بهبود وضعیت قلبی - عروقی افراد دارای اضافه وزن شود. همچنین در استفاده از دو تمرین تفاوتی وجود ندارد.

واژگان کلیدی: تناوبی، تداومی، GDF15، IL-6، اضافه وزن

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۲، مرداد - شهریور ۱۴۰۰، صفحات۹۸۶-۹۷۸

مقدمه

بیماری‌های غیرمسری مزمن به‌طور معمول با بیشتر بیماری‌های شایع انسانی مانند دیابت نوع ۲، فشار خون، عروق کرونر، آپنه خواب و سرطان‌هایی مانند سینه، پروستات و روده ارتباط دارد. به‌طور معمول اضافه وزن با افزایش در بافت چربی همراه است. بافت چربی به‌عنوان یک غده بزرگ درون‌ریز قابل‌ملاحظه است؛ زیرا اسیدهای چرب آزاد، عوامل رشد، سایتوکاین‌هایی نظیر لپتین، آدیپونکتین، رزیستین، اینترلوکین ۶ (IL6) و TNF را ترشح می‌کند [۱]. اینترلوکین ۶، سایتوکاینی است که علاوه‌بر بافت چربی؛ ماکروفاژها، سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضلات اسکلتی نیز در تولید آن نقش دارند [۲].

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:** تهران، دانشگاه تهران، دانشکده علوم ورزشی

تلفن: ۰۹۱۲۰۷۶۰۴۷۲ **دورنویس:** ۰۲۱۸۸۳۵۱۷۴۲

پست الکترونیک: aakbarnejad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۲۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۰/۱/۲۹

پژوهشگران در حال حاضر بر روی فاکتور متمایزکننده رشد ۱۵ (Growth Differentiation Factor-15, GDF15) متمرکز شده‌اند که با بروز بیماری‌هایی مانند چاقی، قلبی - عروقی، دیابت یا سرطان ارتباط دارد. GDF-15 به‌عنوان عامل بالقوه ضدچاقی ظهور کرده است. همچنین GDF15 نقش حفاظتی قلبی مهمّی در قلب بزرگسالان از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های Smad2 و Smad3 ایفا می‌کند [۳]. این فاکتور در شرایط نرمال در قلب بیان نمی‌گردد؛ با این‌حال در پاسخ به آسیب مانند فشار بیش از حد، نارسایی قلبی، ایسکمی / پرفیوژن مجدد و آترواسکلروز به سرعت افزایش می‌یابد. بنابراین، GDF15 به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده عوارض جانبی در بیماران به‌ویژه در انفارکتوس میوکارد و آنژین مزمن و نیز به‌عنوان بیومارکر در حال ظهور برای بیماری تحت درمان اوّلیه و پیش‌آگهی برای حوادث قلبی - عروقی و مرگ‌ومیر شناخته شده است [۴]. این اطلاعات نشان می‌دهد که GDF15 می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی بالقوه برای بیماری‌های قلبی - عروقی در شرایط پاتولوژیکی مختلفی، مانند سالمندی و سندروم متابولیک باشد. شواهد موجود نشان می‌دهد که تغییر سبک زندگی شامل کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی می‌تواند شاخص‌های التهابی را نیز کاهش دهد [۵]. برنامه تمرینی برای بیماران نارسایی قلبی بیشتر بر تمرین‌های استقامتی چون فعالیت‌های ورزشی هوازی از جمله

پیاده‌روی متمرکز شده است [۶]. شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد که تمرین‌های تناوبی پرشدت (High Intensity Interval Training, HIIT) می‌توانند به‌عنوان یک جایگزین مؤثر تمرین‌های استقامتی مرسوم عمل کنند، به‌طوری‌که سازگاری‌های فیزیولوژیکی، عملکرد ورزشی و عوامل وابسته به سلامت به‌طور مشابه و حتی برتر در افراد سالم و بیمار را به ارمغان می‌آورند. در حال حاضر، شواهد قابل‌ملاحظه‌ای وجود دارند که از نقش تمرین‌های HIIT به‌عنوان یک روش تمرینی بالقوه و به لحاظ زمانی مؤثر برای هر دو سازگاری‌های قلبی – عروقی و عضلانی حمایت می‌کنند [۸،۷]. همچنین در بسیاری از مطالعه‌های دیگر که به مقایسه اثربخشی دو نوع تمرین HIIT و استقامتی تداومی در بهبود سازگاری‌های قلبی – عروقی، عضلانی و متابولیکی در آزمودنی‌های سالم و بیمار پرداخته‌اند، محققان چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که این سازگاری‌ها وابسته به شدت تمرین است و نتایج در گروه‌های تمرینی HIIT بهتر و بالاتر است [۸،۷]. در ارتباط با پیشینه پژوهشی انجام‌شده روی این فاکتورها، سهیلی و همکاران (۱۳۹۵) تأثیر تمرینات استقامتی را بر IL-6 به‌عنوان فاکتور التهابی [۹]، ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) تأثیر تمرین هوازی را بر GDF15 به‌عنوان فاکتور سرکوب‌کننده اشتها در افراد چاق [۱۰]، تچوئو و همکاران (۲۰۰۹) GDF15 را به‌عنوان برآوردی از اختلالات اندوکرینی در دوندگان فوق ماراتون [۱۱] و فرزانگی و همکاران (۱۳۹۵) اثر تمرینات هوازی را بر گالکتین و IL-6 به‌عنوان عواملی مؤثر بر لیپیدهای پلاسمایی و شاخص‌های التهابی [۱۲] مورد بررسی قرار داده‌اند. در مجموع، نقش GDF15 و IL-6 به‌عنوان شاخص جدید پیشگویی‌کننده نارسایی قلبی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است و علاوه‌بر این، اثربخشی فعالیت ورزشی در تعدیل این عوامل در افراد چاق در معرض بیماران قلبی ناشناخته است. از آن‌جا که اضافه وزن به‌عنوان مقدمه‌ای برای چاقی می‌باشد، بنابراین با توجه به مطالب ارائه‌شده سؤال پژوهش این است که آیا هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت و تداومی بر GDF15 و IL-6 در مردان دارای اضافه وزن تأثیر دارد یا خیر؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی و به لحاظ هدف، کاربردی می‌باشد که در کمیته اخلاق دانشگاه تهران با کد اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1398.031 و کد بالینی IRCT20201108049299N1 مورد تأیید قرار گرفت. جامعه آماری این پژوهش را افراد بین ۲۳ تا ۲۸ سال شهرستان اهر و حومه (استان آذربایجان‌شرقی) تشکیل می‌دهند که از طریق فراخوان به‌طور هدفمند انتخاب شدند. فرم‌های اطلاع‌رسانی جهت همکاری در مراکز درمانی، سالن‌های ورزشی، ادارات، بوستان‌ها و معابر عمومی در معرض دید قرار گرفت. تعداد ۳۶ نفر از افراد انتخاب‌شده به‌صورت تصادفی در ۳ گروه مساوی (۱۲ نفر در هر گروه) شامل: تمرین تناوبی پرشدت (HIIT)، تمرین تداومی (MICT) و گروه کنترل قرار گرفتند. قبل از شروع فرآیند پژوهش و در جلسه توجیهی، از همه افراد مورد مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی شرکت در پژوهش اخذ گردید. معیارهای ورود به مطالعه، نداشتن سابقه بیماری شناخته‌شده قلبی – عروقی، کبدی، کلیوی، ریوی، دیابت، کم‌کاری غده تیروئید، ضایعه جسمی و ارتوپدی جدی، عدم مصرف مکمل‌های غذایی و دارویی، عدم اجرای فعالیت ورزشی منظم در یک‌سال منتهی به پژوهش بودند و همچنین عدم تمایل به ادامه همکاری در طول مطالعه و یا بروز هرگونه آسیب در حین اجرای تمرینات نیز از معیارهای خروج از مطالعه بودند. قبل از شروع برنامه تمرینی و ۴۸ ساعت پیش از اوّلین جلسه تمرین خون‌گیری به میزان ۵ سی‌سی از شریان بازویی آزمودنی‌ها به عمل آمد. همین روند خون‌گیری بعد از هشت هفته تمرین، مشابه پیش‌آزمون در مرحله پس‌آزمون نیز اندازه‌گیری شد. گروه کنترل، طی این مدت در هیچ برنامه تمرین منظمی مشارکت نکردند و تنها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های خونی جهت اندازه‌گیری‌های GDF15 و اینترلوکین ۶ به آزمایشگاه انتقال داده شد. مقادیر GDF-15 با استفاده از کیت شرکت Antibodies Online با حساسیت ۰/۴۶۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر به روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. مقدار IL-6 با استفاده از کیت آزمایشگاهی بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Diaclone، فرانسه) تعیین گردید. نتایج آزمایش توسط دستگاه ELISA-reader (Ststfax، آمریکا) بررسی شد. حساسیت کیت مزبور ۰/۹۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر ذکر شده است.

برنامه تمرین تناوبی شدید (HIIT)

برنامه گروه تمرین تناوبی پرشدت بدین‌صورت اجرا شد که آزمودنی‌ها ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۵۰ –۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب بر روی تردمیل به گرم‌کردن پرداختند و سپس برنامه اصلی که شامل ۴ تکرار ۴ دقیقه‌ای فعالیت بر روی تردمیل بود، اجرا شد. بین هر وهله تمرین، یک وهله استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ – ۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب قرار داده شده بود. شدت فعالیت تناوب‌ها در هفته اوّل در حدود ۶۰–۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود و هر هفته ۱۰ درصد به شدت اضافه شد و از هفته ۵ تا پایان هفته هشتم با شدت ۹۵–۸۵ درصد ادامه پیدا کرد. در انتهای تمرین نیز ۵ دقیقه سردکردن با شدت ۵۰–۴۰

درصد حداکثر ضربان قلب به‌صورت راه رفتن و حرکات کششی صورت گرفت. این پروتکل ورزشی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه اجرا شد [۱۴،۱۳] (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- برنامه زمانی تمرین تناوبی پرشدت برای گروه HIIT به تفکیک هر هفته به مدت هشت هفته

هفته	گرم‌کردن (دقیقه)	تکرار	زمان (دقیقه)	شدت (MHR%)	زمان استراحت (دقیقه)	تکرار	شدت (MHR%)	سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد MHR (دقیقه)
اوّل	۱۰	۴	۴	۶۰-۵۰	۳	۳	۵۰-۴۰	۵
دوم	۱۰	۴	۴	۷۰-۶۰	۳	۳	۵۰-۴۰	۵
سوم	۱۰	۴	۴	۸۰-۷۰	۳	۳	۶۰-۵۰	۵
چهارم	۱۰	۴	۴	۹۰-۸۰	۳	۳	۶۰-۵۰	۵
پنجم	۱۰	۴	۴	۹۵-۸۵	۳	۳	۶۰-۵۰	۵
ششم	۱۰	۴	۴	۹۵-۸۵	۳	۳	۶۰-۵۰	۵
هفتم	۱۰	۴	۴	۹۵-۸۵	۳	۳	۶۰-۵۰	۵
هشتم	۱۰	۴	۴	۹۵-۸۵	۳	۳	۶۰-۵۰	۵

برنامه تمرین تداومی (MICT)

پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط در بر گیرنده ۴ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب و ۴۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بود. در انتها نیز ۳ دقیقه سردکردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد گنجانده شده است. در اوّلین جلسه، جهت رعایت اصل اضافه‌بار فزاینده، تمرین با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب آغاز شد و از هفته چهارم با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد انجام گرفت و این وضعیت تا پایان پروتکل به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه حفظ شد [۱۴،۱۳] (جدول شماره ۲). لازم به ذکر است که طبق رفرنس‌های ذکرشده، این دو پروتکل از نظر میزان مصرف انرژی، تقریباً ایزوکالریک می‌باشند.

جدول شماره ۱- برنامه زمانی تمرین تداومی برای گروه MICT به تفکیک هر هفته به مدت هشت هفته

هفته	زمان گرم‌کردن (دقیقه)	شدت گرم‌کردن (%MHR)	زمان تمرین (دقیقه)	شدت تمرین (%MHR)	زمان سرد کردن (دقیقه)	شدت سرد کردن (%MHR)
اوّل	۴	۴۰ درصد	۲۰	۵۰ تا ۶۰ درصد	۳	۴۰ درصد
دوم	۴	۴۰ درصد	۲۵	۵۰ تا ۶۰ درصد	۳	۴۰ درصد
سوم	۴	۴۰ درصد	۳۰	۵۰ تا ۶۰ درصد	۳	۴۰ درصد
چهارم	۴	۵۰ درصد	۳۵	۶۰ تا ۷۰ درصد	۳	۵۰ درصد
پنجم	۴	۵۰ درصد	۴۰	۶۰ تا ۷۰ درصد	۳	۵۰ درصد
ششم	۴	۵۰ درصد	۴۰	۶۰ تا ۷۰ درصد	۳	۵۰ درصد
هفتم	۴	۵۰ درصد	۴۰	۶۰ تا ۷۰ درصد	۳	۵۰ درصد
هشتم	۴	۵۰ درصد	۴۰	۶۰ تا ۷۰ درصد	۳	۵۰ درصد

روش آماری

داده‌های جمع‌آوری‌شده از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در پژوهش حاضر تعداد ۳۶ نفر (۱۲ نفر در هر کدام از گروه‌های HITT، MICT و کنترل) شرکت کردند.

جدول شماره ۳- مشخصه‌های توصیفی گروه‌های موردمطالعه بر حسب متغیرهای جمعیت‌شناختی

گروه / متغیر		HITT	MICT	کنترل	P
سن (سال)		۲۶/۸۳ ± ۱/۶۹	۲۸ ± ۱/۱۲	۲۷/۲۵ ± ۱/۵۴	۰/۱۶۲*
قد (سانتی‌متر)		۱۷۶/۱۷ ± ۴/۰۴	۱۷۷/۷۵ ± ۴/۵۹	۱۷۷ ± ۳/۹۸	۰/۶۵۸*
وزن (کیلوگرم)		۸۶/۹۱ ± ۸/۸۳	۸۸/۴۱ ± ۸/۳۹	۸۷/۹۱ ± ۷/۲۵	۰/۹۰۱*
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	پیش‌آزمون	۲۷/۹۳ ± ۱/۷۷	۲۷/۹۲ ± ۱/۴۹	۲۸/۰۳ ± ۱/۵۶	.**
	پس‌آزمون	۲۷/۲۴ ± ۱/۷۰	۲۷/۴۶ ± ۱/۳۱	۲۸/۱۹ ± ۱/۵۲	

* ANOVA/ ** ANCOVA

نتایج جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که گروه‌های موردمطالعه از لحاظ سن و شاخص توده بدنی همسان بوده‌اند ($P>0/05$). همچنین بعد از مداخله، میانگین شاخص توده بدنی هر دو گروه HITT و MICT به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده است ($P<0/01$).

جدول شماره ۴- مقایسه میزان GDF-15 و IL-6 بین گروه‌های موردمطالعه

متغیر	گروه	HIIT	MICT	کنترل	P*
GDF15	پیش‌آزمون	۱۰۴/۹۱ ± ۱۹/۳۸	۱۰۶/۸۳ ± ۱۹/۷۱	۱۰۵ ± ۱۷/۱۸	۰/۱۴۲
	پس‌آزمون	۹۹/۶۷ ± ۱۶/۷۶	۱۰۰/۴۲ ± ۱۶/۴۹	۱۰۱/۷۵ ± ۱۳/۷۰	
IL6	پیش‌آزمون	۱/۲۸ ± ۰/۲۴	۱/۲۶ ± ۰/۲۲	۱/۲۸ ± ۰/۲۴	*۰/۰۲۹
	پس‌آزمون	۱/۰۱ ± ۰/۱۷	۰/۸۶ ± ۰/۱۹	۱/۲۴ ± ۰/۲۶	

* ANCOVA

نتایج جدول شماره ۴ نشان می‌دهد که میانگین IL6 بین گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معناداری دارد ($P=0/029$)؛ به‌طوری‌که میانگین IL-6 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر و در گروه HIIT به‌طور معناداری بیشتر از گروه MICT می‌باشد. از دیگر نتایج جدول، عدم معناداری تفاوت میانگین GDF15 بین سه گروه می‌باشد.

بحث

هدف از انجام این تحقیق، تعیین تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت و تداومی با شدت متوسط بر سطوح فاکتورهای GDF15 و IL6 در مردان دارای اضافه وزن بود. بر اساس یافته‌ها و آزمون فرضیه‌ها، مطالعه حاضر نشان می‌دهد که هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) و تداومی (MICT) به‌طور مؤثری باعث ایجاد تغییرات مثبت (کاهشی) در GDF15 مردان دارای اضافه وزن می‌شود؛ هرچند این روند کاهشی به مقدار معناداری نرسید. این یافته‌ها با مطالعه مونک و همکاران (۲۰۱۱) [۱۵] همسو و با مطالعه کلینرت و همکاران (۲۰۱۸) [۱۶]، تچوئو و همکاران (۲۰۰۹) [۱۱]، ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) [۱۰] ناهمسو است. کلینرت و همکاران (۲۰۱۸) [۱۶] طی مطالعه‌ای نشان دادند که ورزش منجر به افزایش GDF-15 در زمان‌های بلافاصله و ۱۲۰ دقیقه بعد از توقف ورزش می‌شود. ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) [۱۰] نیز بیان کردند که فاکتور GDF-15 می‌تواند به‌عنوان یک عامل کاهش وزن در مطالعات حیوانی باشد. از طرفی دیگر نشان دادند که افزایش ناشی از ورزش در سطوح GDF-15 با کاهش توده چربی بدنی ارتباط دارد. تچوئو و همکاران (۲۰۰۹) [۱۱] در بررسی نقش GDF-15 در ورزشکاران نشان دادند که افزایش GDF-15 در گردش خونی نشان‌دهنده‌ی اختلال عملکرد اندوتلیال در این ورزشکاران است که در طی یک مسابقه مداوم، طولانی و سریع رخ می‌دهد. همچنین مونک و همکاران (۲۰۱۱) [۱۵] نشان دادند که GDF-15 به‌عنوان یک سیتوکین محافظت‌کننده قلب دارای خواص ضدّ آپوپتوز و ضدّ تکثیر است که متعاقب انجام فعالیت ورزشی در پلاسمای بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونر افزایش می‌یابد. GDF-15 به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مارکرهای پلاسما است که با سندروم متابولیک قلبی ارتباط دارد [۴]. GDF-15 یک علامت پیش‌آگهی و تشخیصی برای بیماری‌های قلبی و متابولیکی مانند دیابت است، به‌طوری‌که نقش بالقوه آن به‌عنوان یک فاکتور محافظت‌کننده در زمینه بیماری‌های قلبی - عروقی، چاقی و پاسخ التهابی ارائه شده است. با وجود این، اطلاعات کمی از پاسخ GDF-15 به تمرینات ورزشی وجود دارد. این در حالی است که در مطالعه حاضر با توجه به نوع آزمودنی‌ها (افراد دارای اضافه وزن که خطر بیماری‌های قلبی - عروقی و مرگ در این افراد بیش از افراد سالم است)، انجام هشت هفته تمرینات

HIIT و MICT در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معناداری در مقدار GDF-15 مشاهده نشد. کلینرت و همکاران (۲۰۱۸) طی مطالعه‌ای، افزایش سطوح گردشی GDF-15 را در پاسخ به یک ساعت فعالیت ورزشی دوچرخه زیر بیشینه در انسان گزارش کردند [۱۶]. همچنین تچوئو و همکاران (۲۰۰۹) افزایش در سیستم گردش خون GDF-15 را پس از ۲۴۵ کیلومتر دویدن ماراتون گزارش کردند [۱۱]. نتایج مطالعات مذکور به دلیل تفاوت‌های اساسی در روش تحقیق، از جمله تفاوت در نوع تمرینات ورزشی (تک‌جلسه‌ای در مقابل یک دوره تمرین ۸ هفته‌ای)، وضعیت سلامتی و سطح آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها و همچنین اندازه‌گیری GDF-15 بعد از هر دو وعده غذایی و فعالیت ورزشی قابل‌مقایسه با یافته‌های مطالعه حاضر نمی‌باشند. در ارتباط با آثار تمرینات ورزشی نتایج بسیار محدودی وجود دارد. مونک و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تمرین ورزشی اثری بر GDF-15 سرمی بیماران با آنژین صدری ندارد [۱۵]. ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین هوازی پیش‌رونده منجر به افزایش معنی‌دار GDF-15 در افراد چاق می‌شود [۱۰]. این مطالعه با یافته پژوهش حاضر هم‌خوانی ندارد. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که افراد مبتلا به چاقی یا دیابت، غلظت GDF-15 بالاتری نسبت به افراد سالم دارند [۱۷]؛ علاوه‌بر این سطوح GDF-15 در افراد چاق با اختلال در تحمل گلوکز (نسبت به افراد فاقد اختلال در تحمل گلوکز) نیز به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است [۱۸]. از طرفی، نتایج مطالعات دیگر نشان داده است که GDF-15 پایه با ابتلا به مقاومت به انسولین در آینده و اختلال در کنترل گلوکز [۱۹] و همچنین فاکتورهای التهابی مانند CRP [۲۰] مرتبط است. از سویی، افزایش GDF-15 با روش‌های دارویی یا بیش‌بیان ژن آن منجر به کاهش چشمگیر وزن بدن، توده چربی، کاهش مقادیر تری‌گلیسرید و کلسترول و بهبود تحمل گلوکز می‌شود. همچنین، افزایش وزن و توده چربی به‌دنبال حذف ژن GDF-15 در نمونه‌های حیوانی مشاهده شده است [۲۱]. با وجود این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی تغییری در سطوح GDF-15 افراد دارای اضافه وزن ایجاد نمی‌کند که با مطالعه ژانگ و همکاران ناهمسو است. اگرچه مکانیسم اثر افزایشی GDF-15 در وضعیت التهابی، اختلالات متابولیکی و قلبی، ناشی از اثرات ضدّالتهابی و همچنین تعدیل‌کننده بودن این هورمون است [۲۲]، اما احتمال می‌رود که افزایش GDF-15 به‌عنوان یک پپتید ضدّالتهابی در وضعیت‌های پاتولوژیک مانند سندروم متابولیک یا پیش‌دیابتی، به‌واسطه نقش جبرانی آن باشد؛ وضعیت متابولیک مشابهی که برای سایر هورمون‌ها از جمله انسولین و لپتین نیز گزارش شده است. بنابراین امکان دارد عدم تغییر سطح GDF-15 پس از هشت هفته تمرین هوازی شدید به‌واسطه بهبود وضعیت التهابی و به‌دنبال آن افزایش جبرانی این هورمون باشد. فرضیه‌ای که می‌بایست از ابعاد مختلفی بررسی شود. گالریا و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهش خود، افزایش سطوح سرمی GDF-15 را مشاهده کردند که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. آن‌ها گزارش کردند که فعالیت ورزشی شدید به‌عنوان استرس گذرا احتمالاً باعث تغییرات در پارامترهای قلبی – عروقی، از جمله GDF-15 می‌شود و روند افزایشی آن پس از تمرین نشان می‌دهد که تولید این مولکول به وضوح تحت‌تأثیر فعالیت ورزشی شدید قرار می‌گیرد [۲۳]. GDF-15 نشانگری است که میزان آسیب وارده به سیستم قلبی – عروقی و عملکرد آن را نشان می‌دهد [۲۳]. تی‌چو و همکاران نشان دادند که GDF-15 منعکس‌کننده یک اختلال عروقی گذرا در ورزشکارانی است که در یک فعالیت ورزشی سنگین و طولانی، مانند دو فوق ماراتن شرکت کرده بودند [۱۱]. GDF-15 از بافت‌های مختلفی، از جمله عضله اسکلتی قلب، ماکروفاژها و بافت چربی ترشح می‌شود، اما این‌که ظهور و افزایش آن در گردش خون از چه منبعی است، نامشخص است [۱۶]. بافت چربی از طریق (P53 به‌عنوان یک عامل رونویسی) GDF-15 را با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط می‌دهد. بیان GDF-15 با هر دو مکانیسم وابسته و مستقل P53 کنترل می‌شود [۲۴]. به‌طوری‌که لی و همکاران (۲۰۱۳) توضیح دادند که افزایش بیان GDF-15 با افزایش قند خون در سلول‌های اندوتلیالی عروق انسان، از طریق مسیر وابسته به P53 همراه است. چاقی، مسیر P53 را در بافت چربی تقویت می‌کند و به افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۶ مقاومت به انسولین و دیابت منجر می‌شود [۲۵]. بیان GDF-15 توسط سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به‌سرعت صورت می‌گیرد و در نتیجه به‌عنوان نشانگر برای التهاب در بافت چربی عمل می‌کند [۲۴]. افزایش‌یافتن سطوح گلوکز خون (هایپرگلیسیمی) و مقاومت به انسولین از علائم مربوط به چاقی است؛ در این شرایط گونه‌های فعّال اکسیژن افزایش می‌یابند که به آسیب سلول و ایجاد استرس اکسیداتیو منجر می‌شود [۱۸]. در پاسخ به استرس و التهاب تولیدشده توسط سلول‌های مختلفی، ازجمله ماکروفاژها، بافت چربی و قلبی – عروقی، GDF-15 تولید می‌شود [۲۴]. GDF-15 از طریق تحریک مسیرهای وابسته و مستقل از P53، از جمله تحریک مسیر سیگنالینگ AMPK و P38 MAPK در عضله اسکلتی و نیز تنظیم بیوژنز میتوکندریایی می‌تواند تأثیرات ضدّچاقی و ضدّدیابتی داشته باشد. این نقش متابولیکی GDF-15 می‌تواند دلیلی احتمالی برای بهبود متابولیسم گلوکز در پژوهش حاضر باشد [۲۴]. به‌نظر می‌رسد افزایش GDF-15 متعاقب فعالیت ورزشی حاد می‌تواند عاملی مؤثر

در بهبود گلوکز پلاسما در مردان چاق غیرفعال باشد. در بخش دیگر، یافته‌ها در پاسخ به هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) و تداومی (MICT) به‌طور مؤثری باعث ایجاد تغییرات مثبتی (کاهشی) در IL-6 مردان دارای اضافه وزن شد که به لحاظ آماری این کاهش معنادار بود. به‌طوری‌که میانگین IL-6 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر بود و این کاهش در گروه MICT به‌طور معناداری بیشتر از گروه HIIT می‌باشد. تأثیر شدت ورزش بر تولید IL-6 قبلاً نشان داده شده است، بنابراین در مقایسه با یک تمرین با شدت متوسط، یک افزایش نسبی برتر در تمرینات HIIT مشاهده شد. شدت افزایش‌یافته در مدت‌زمان معین یا افزایش مدت‌زمان افزایش یافته در حین تمرین کوتاه‌مدت باعث تغییر غلظت IL-6 با توجه به زمان و مقدار می‌شود [۲۶]. در بررسی صورت‌گرفته در بین پروتکل‌های مختلف تمرینات HIIT نیز نشان داده شده است که هرچقدر شدت تمرین بیشتر باشد میزان ترشح IL-6 نیز بیشتر می‌شود. این در حالی است که افزایش مزمن IL-6 ممکن است باعث مقاومت به انسولین شود، افزایش گذرای IL-6 تأثیر مفیدی بر دفع گلوکز تحریک‌شده توسط انسولین و اکسیداسیون اسیدهای چرب دارد. بنابراین، ممکن است سازگاری متابولیکی ناشی از ورزش را ایجاد کند [۲۷]. IL-6، سیتوکاین پیش‌التهابی است که با مکانیسم‌های متعدد در پیشرفت بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارد. بافت چربی از منابع مهمّ این سایتوکاین محسوب می‌شود، به‌طوری‌که میزان آن در افراد چاق افزایش می‌یابد و با مقاومت به انسولین در آن‌ها مرتبط است [۲]. این افزایش IL-6 در افراد چاق و دارای دیابت نوع ۲، سیگنالینگ انسولین کبدی و عملکرد پایین‌دستی انسولین در داخل بدن را مهار می‌کند. این سایتوکاین پیش‌التهابی باعث اختلال در حساسیت به انسولین و تنظیم گلوکز در انسان می‌شود و با مقاومت به انسولین در افراد چاق مرتبط است. در مطالعه حاضر نشان داده شد که سطح IL-6 پس از انجام تمرینات HIIT و MICT کاهش پیدا می‌کند و نسبت به مرحله پیش‌آزمون کاهش معناداری دارد. مطالعه حاضر با مطالعه سهیلی و همکاران (۱۳۹۵) [۹] و فرزانگی و همکاران (۱۳۹۵) [۱۲] همسو و مطالعه Gustafson و همکاران (۲۰۰۶) [۲۸] با مطالعه حاضر ناهمسو است. IL-6 مشتق از بافت چربی با مکانیسم‌های متعدد نظیر کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و افزایش برداشت چربی توسط ماکروفاژها و رهاسازی تری‌گلیسرید بر متابولیسم بدن، اثر می‌گذارد [۲۸]. این سیتوکاین در مراحل اوّلیه آترواسکلروز نقش مهمّی ایفا می‌کند. گوستافسون و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه‌ای بیان کردند که غلظت‌های عمومی IL-6 در افراد چاق و بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌یابد. این نظریه مطرح شده است که غلظت بافتی و سرمی IL-6 اثر منفی بر متابولیسم دارد [۲۸]. سیتوکاین IL-6 به‌دلیل ماهیت گیرنده‌های خود، اثر متفاوتی در انواع سلول‌ها دارد. در بیشتر سلول‌ها IL-6 اثر پیش‌التهابی از خود نشان می‌دهد، اما در بعضی از بافت‌ها ممکن است موجب اختلال در عملکرد TNF-A شود. سیتوکاین IL-6 دارای ویژگی‌های پیش‌التهابی در سلول‌های چربی و کبد است [۲۸] و موجب ایجاد مقاومت به انسولین در هر دوی این سلول‌ها می‌شود. کاهش سطح IL-6 به‌دنبال انجام هشت هفته تمرین می‌تواند مؤید این موضوع باشد که بر خلاف اثرهای دیده‌شده در کبد و سلول‌های چربی، اثر مثبت این سیتوکاین بر عضله اسکلتی با افزایش مصرف گلوکز همراه می‌باشد. آزاد شدن عاملی که باعث مهار انسولین می‌شود، در زمانی که عملکرد انسولین بلافاصله بعد از ورزش افزایش یافته، مغایر به نظر می‌رسد. در تأیید این مطلب، مطالعه‌های جدید نشان داده‌اند که IL-6 دارای اثر ضدّچاقی است و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. سیتوکاین IL-6 مانند لپتین، کیناز پروتئین فعال‌کننده AMPK را در عضله اسکلتی و بافت چربی فعال می‌کند. فعال‌سازی AMPK با اثر بر مسیر پیام‌دهنده انسولین موجب افزایش مصرف گلوکز می‌شوند. رها شدن IL-6 از عضله در حال انقباض هنگام فعالیت ورزش، پیامی برای تولید گلوکز کبدی ایجاد می‌کند. افزایش ناشی از ورزش در IL-6 سرم ممکن است بر متابولیسم چربی نیز اثر بگذارد. فعال‌سازی AMPK باعث تحریک اکسایش اسیدهای چربی می‌شود. سیتوکاین IL-6 به‌صورت مستقیم باعث افزایش تمایز سلولی در سلول‌های عضله اسکلتی انسان می‌شود، مصرف سوبسترای عضله را تنظیم می‌کند و موجب بالا رفتن ذخایر گلیکوژن و اکسایش چربی می‌شود [۲۹]. سیتوکاین IL-6 ممکن است هنگام ورزش در فراهم آوردن انرژی از راه فعال‌کردن لیپولیز بافت چربی نقش داشته باشد [۳۰]. از آن‌جا که عضلات اسکلتی در حال انقباض منبع مهمّ IL-6 سرم است و ورزش توده عضلانی محدودی را درگیر می‌کند مانند عضلات اندام فوقانی، ممکن است برای افزایش سطح سرمی IL-6 سرم به بالاتر از سطح پیش از ورزش کافی نباشد. در مقابل، هنگام دویدن گروه‌های عضلانی زیادی را درگیر می‌کند که افزایش قابل‌ملاحظه در IL-6 سرم مشاهده می‌شود [۲]. نتایج این مطالعه نشان داد که انجام تمرینات HIIT و MICT موجب بهبود وضعیت قلبی - عروقی افراد دارای اضافه وزن می‌شود. این تمرینات موجب کاهش معنادار IL-6 می‌شود، به‌طوری‌که میانگین IL-6 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر است و این کاهش در گروه MICT به‌طور معناداری بیشتر از گروه HIIT می‌باشد. از دیگر نتایج، عدم معناداری تفاوت میانگین GDF15 بین سه گروه می‌باشد. متغیرها در مقایسه با پیش‌آزمون تغییرات معناداری از خود

نشان دادند. نتایج این پژوهش با کاهش فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده بیماری قلبی – عروقی و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی از اثر مفید فعالیت ورزشی در برابر بیماری‌های قلبی حمایت می‌کند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که انجام تمرینات HIIT و MICT موجب بهبود وضعیت قلبی – عروقی افراد دارای اضافه وزن می‌شود. این تمرینات موجب کاهش معنادار IL-6 می‌شود، به‌طوری‌که میانگین IL-6 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر و این کاهش در گروه MICT به‌طور معناداری بیشتر از گروه HIIT می‌باشد. از دیگر نتایج، عدم معناداری تفاوت میانگین GDF15 بین سه گروه می‌باشد. متغیرها در مقایسه با پیش‌آزمون تغییرات معناداری از خود نشان دادند. نتایج این پژوهش با کاهش فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده بیماری قلبی – عروقی و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی از اثر مفید فعالیت ورزشی در برابر بیماری‌های قلبی حمایت می‌کند. همچنین پیشنهاد می‌شود که با توجه به علاقمندی افراد به روش‌های تمرینی متنوع و استفاده حداقلی از امکانات در اجرای این تمرینات، تمرینات انجام‌شده به‌عنوان راهکار درمانی موثر و کم هزینه برای افراد دارای اضافه وزن استفاده شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از رساله دکتری با شماره ۴۵۰۲۲۲ مصوب دانشگاه تهران می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه شرکت‌کنندگان در این پژوهش که به‌صورت منظم نهایت همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌شود.

References:

[1] Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. ***J Cancer*** 2016; 7(15): 2346.
[2] ocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. ***Physiol Rev*** 2008;88(4):1379-406.
[3] Ago T, Sadoshima J. GDF15 a cardioprotective TGF-β superfamily protein. ***Am Heart Assoc*** 2006.
[4] Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whooley MA. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study). ***Am Heart J*** 2014; 167(2): 186-92.
[5] Siegel D. Exercise training in obese children and adolescents. ***J Physical Educ Recreat Dance*** 2006; 77(4): 12.
[6] Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli MF, Mammini C, Clerico A, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. ***J Am Coll Cardiol*** 2006;47(9):1835-9.
[7] Wisløff U, Ellingsen Ø, Kemi OJ. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? ***Exerc Sport Sci Rev*** 2009;37(3):139-46.
[8] Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2012; 93(8): 1359-64.
[9] Soheily S, Yadegari Hemat Abadi E, Shakeri N. The effect of endurance and resistance training on interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in overweight young women. ***J Sport Biosci*** 2016;8(2):263-76.[in Persian].
[10] Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 316(5),pp.E829-E836.
[11] Tchou I, Margeli A, Tsironi M, Skenderi K, Barnet M, Kanaka-Gantenbein C, et al. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. ***Biomarkers*** 2009;14(6):418-22.
[12] Farzanegi P, Samiee M, Sabbaghian Z. Interactive effect of regular aerobic training and milk consumption on some inflammatory markers and lipid profile in overweight boys. ***Koomesh J*** 2016;17(3):627-35. [in Persian].
[13] Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønna AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. ***Clin Sci*** 2008;115(9):283-93.
[14] Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. ***Eur J Cardiov Prev R*** 2004;11(3). 216-22.
[15] Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. ***Scand Cardiovasc J*** 2011;45(1):27-32.
[16] Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JF, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. ***Mol Metab*** 2018;9:187-91.
[17] Dostálová I, Roubicek T, Bártlová M, Mraz M, Lacinová Z, Haluzikova D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1

in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. ***Eur J Endocrinol*** 2009;161(3):397.
[18] Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. ***Eur J Endocrinol*** 2012; 167(5): 671.
[19] Bao X, Borné Y, Muhammad IF, Nilsson J, Lind L, Melander O, et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer–Cardiovascular Cohort. ***Diabetologia*** 2019; 62(1): 78-86.
[20] Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. ***Endocrinology*** 2009;150(4):1688-96.
[21] Tsai VW-W, Macia L, Johnen H, Kuffner T, Manadhar R, Jørgensen SB, et al. TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. ***PloS one*** 2013;8(2).
[22] Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE−/− mice from the development of atherosclerosis. ***Cardiovasc Pathol*** 2012; 21(6): 499-505.
[23] Galliera E, Lombardi G, Marazzi MG, Grasso D, Vianello E, Pozzoni R, et al. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level of the cardiovascular biomarker GDF-15. ***Scand J Clin Lab Invest*** 2014;74(6):492-9.
[24] Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. ***Clin Cancer Res*** 2004;10(7):2386-92.
[25] Li J, Yang L, Qin W, Zhang G, Yuan J, Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. ***PloS one*** 2013;8(6).
[26] Wallberg L, Mattsson CM, Enqvist JK, Ekblom B. Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise. ***Eur J Appl Physiol*** 2011;111(6):1081-8.
[27] Cipryan L. IL-6, antioxidant capacity and muscle damage markers following high-intensity interval training protocols. **J *Hum Kinet*** 2017; 56(1):139-48.
[28] Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. ***J Biol Chem*** 2006;281 (14):9507-9516.
[29] Leveille SG, Guralnik JM, Hochberg M, Hirsch R, Ferrucci L, Langlois J, et al. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. ***J Gerontol A-Biol*** 1999; 54(10):487-93.
[30] Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2003;88(7):3005-10.