

The Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Adiponectin and CTRP-9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Reza sadeghi¹, Saeid Keshavarz^{*2}, Mehdi Kargarfard², Jamshid Banaei²

Receive 20201 July 17; Accepted 2021 September 26

Abstract

Aim: The purpose of this study was to determine the effects of aerobic, resistance, and combined exercise on serum levels of adiponectin, CTRP9 and glycemic indexes in patients with T2DM. **Methods:** Sixty men with T2DM (mean age [$\bar{X} \pm SD$]=51.45 \pm 4.26 years; body mass index: 31.52 \pm 1.01 kg/m²) were randomly assigned to combined exercise group (CEX: n = 15), aerobic exercise group (AEx: n = 15), resistance exercise group (REx: n = 15), and the control group (CON: n= 15). Exercise programs consisted of aerobic exercises at either AEx (50% - 75% of HRR) and REx (40% - 60% of 1-RM), with equal volume, 3 times per week, 60 minutes per session for 12 weeks. Serum levels of adiponectin, CTRP9, fasting blood glucose (FBG), insulin, Insulin resistance (IR) were measured at baseline and at the end of the study. The data were analyzed using repeated-measures analysis of variance at a level less than 0.05. **Results:** After 12 weeks intervention, serum adiponectin and CTRP5 levels increased significantly, whereas the FBG, insulin, HOMA-IR and BMI levels decreased significantly in the CEx, AEx and REx groups compared to the control group ($P < .05$). **Conclusion:** The present findings showed that 12-weeks of combined exercise has greater anti-inflammatory effects than aerobic or resistance exercise causing a significant decrease in FBG, insulin and IR and a higher increase in anti-inflammatory adipokines such as adiponectin and CTRP9 levels in T2DM.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Adiponectin, CTRP9, FBG, Insulin resistance, Exercise training



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PhD Student of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Najafabad Branch, Isfahan Azad University, Najafabad, Iran.
2. Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Najafabad Branch, Isfahan Azad University, Najafabad, Iran.
***(corresponding author)**
(keshavarz1357@gmail.com)
3. Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

Cite as: Reza sadeghi, Saeid Keshavarz, Mehdi Kargarfard, Jamshid Banaei. The Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Adiponectin and CTRP-9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(2): 173-187.

Owner and Publisher: AzarbaijanShahidMadani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27336.1374

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.14.7



Extended abstract

Background

Adipokines are bioactive substances secreted from adipose tissue that are important mediators in various metabolic processes such as glucose absorption, insulin signaling and fatty acid oxidation (1). The main adipokines such as adiponectin, omentin, leptin and resistin are closely related to type 2 diabetes and cardiovascular complications (1-2). Adiponectin is a main adipokine that is secreted from adipose tissue and has attracted the attention of many researchers due to its anti-inflammatory and metabolic properties that show a protective role in the development of diabetes (3). In addition, although adiponectin reduces the secretion of inflammatory cytokines, improves insulin sensitivity and prevents cell growth and angiogenesis, it is considered a downstream regulator in obesity (4). Animal and experimental studies have shown that adiponectin improves insulin sensitivity, therefore, it may prevent the development of type 2 diabetes (3). The few epidemiological studies reported to date support this contention (3-4), as individuals with higher adiponectin levels have a lower prevalence of diabetes. Physical activity improves diabetes by regulating adipokine levels. However, long-term combined exercise (aerobic and resistance) combined with dietary changes may be a more efficient strategy to improve adipokines profile in patients with type 2 diabetes (5). Tumor necrosis factor C1q-related protein (CTRP) family is a recently discovered adipokine family with 15 members (CTRP1–CTRP15) (6). Among them, CTRP9 has the highest degree of amino acid identity to adiponectin, which plays an important role in regulating blood glucose levels in diabetes (7). Since CTRP9 has vasorelaxing effect, anti-inflammatory action and also inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, it is a potential biological marker and pharmacological target in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD) (8-9). Currently, therapeutic approaches to control weight and type 2 diabetes include: changing diet and lifestyle, such as increasing physical activity, drug intervention and bariatric surgery for patients with severe obesity and related diseases (10). There is evidence that shows these interventions, in addition to weight loss, also affect the outcomes related to obesity and type 2 diabetes. Exercise and diet are important elements of diabetes treatment (11). Since regular exercise increases circulating CTRP5 levels in obese patients (12), increased levels of CTRPs may contribute to the mechanism of exercise-induced arterial stiffness reduction in middle-aged and elderly adults. However, the relationship between compound exercise-induced changes in circulating CTRP levels remains unclear. Therefore, our hypothesis in this study is that changes in circulating adiponectin levels and CTRP9 levels due to the loss of body fat through regular aerobic exercise activities play a role in preventing type 2 diabetes complications in middle-aged adults. To test this hypothesis, we checked whether the effects of combined exercises (aerobic and resistance) are the same on the levels of adiponectin and serum CTRP9 in patients with type 2 diabetes compared to the individual effects of each of the different types of sports activities.

Methodology

The present study is semi-experimental-applied research conducted in four groups with pre-test and post-test designs. Sixty men with T2DM (mean age $[\bar{X}\pm SD]=51.45\pm 4.26$ years; BMI: 31.52 ± 1.01 kg/m²) were randomly assigned to combined exercise group (CEx: n = 15), aerobic exercise group (AEx: n = 15), resistance exercise group (REx: n = 15), or the control group (CON: n = 15). Serum levels of CTRP5, fasting blood glucose (FBG), insulin, Insulin resistance (IR) and body mass index (BMI) were measured at baseline and at the end of the study. The data were analyzed using repeated-measures analysis of variance. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kilograms) by the square of height (in meters). The waist circumference of each participant was measured with a flexible tape at 0.1 cm at the level of the iliac crest. Hip measurement was done at the maximum hip circumference. Waist to hip ratio was calculated as waist circumference (in centimeters) divided by hip circumference (in centimeters). The systolic and diastolic blood pressures of all participants were measured with a manual sphygmomanometer after 15 minutes of rest in a sitting position. The 1 repetition maximum (RM) method was used to determine muscle strength for all strength movements in the exercise. To prevent injury, subjects warmed up by performing 2 sets of 10 repetitions with light weights 5 minutes before each test in each exercise. All participants successfully completed the test 3 to 5 times. Subjects were allowed to rest for three minutes between repetitions. The modified Bruce treadmill test was used to estimate peak oxygen consumption. Blood samples were drawn after an overnight fast (10-12 h) from the brachial vein of each subject before the intervention and after the 12 weeks' intervention period. After the subject fasted for a minimum of 10-12 hours, blood samples of approximately 5 ml were collected in the early morning by venipuncture from the antecubital vein. Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes to separate the plasma and frozen at -80°C until the second stage test. Blood glucose levels were measured using a special glucose kit (manufactured by Pars Azmoun Iran with a sensitivity of 2 mg/dL). The coefficient of variation within the test of this kit was 1.49% and the coefficient of variation outside the test was 0.69%. Serum levels of insulin were assessed by human kit using ELISA method and Monobind kit (America), with a sensitivity of <4%. Insulin resistance was calculated by the homeostasis model assessment method (IR-HOMA) according to the following formula: $[\text{fasting blood glucose (mg/dL)}] \times [\text{fasting blood insulin } (\mu\text{U/ml})/405]$. The levels of



adiponectin and CTRP9 were determined by immunoassay using the Cayman system kit according to the manufacturer's protocol. The coefficient of variation for intra-assay and inter-assay intra-assay replicate samples were 6.975% and 6.3%, respectively.

Training program

Each of the sessions was composed of 15 minutes warm-up and cool-down respectively. The aerobic training was performed 45 minutes a day, 3 days a week at 50–55% of the maximum reserve heart rate (MRHR) during 1–4 weeks, at 60–65% of MRHR during 5–8 weeks and at 70–75% of MRHR during 9–12 weeks. Resistance training was performed 45 minutes a day, 3 times per week at 40–80% of 1RM during 1–12 weeks. The combined training group was separated by resistance training and aerobic training with equal volume and intensity, 3 times per week, 60 minutes per session for 12 weeks. Polar Analyzer (Polar Electro Oy Finland) was used to continuously to maintain 50% to 75% of heart rate reserve during the aerobic exercise training program.

Statistical methods:

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 24.0). Descriptive statistics were used for characteristics of the subjects. All values are reported as means \pm SD, unless stated differently. Normality was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between combined exercise (CE_x), aerobic exercise (AEx), resistance exercise (R_x) and control (CON) groups in baseline variables were computed by analyses of variance (ANOVA) test. A 4 (group) \times 3 (treatment) \times 2 (time points: Pre and Post) repeated measures analyses of variance (ANOVA) were utilized to examine the effect of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on serum levels of adiponectin and CTRP-9. The Greenhouse-Geisser correction of degrees of freedom was used when sphericity assumptions were violated. When significant differences were found in each of the variables between the groups, LSD post hoc test was used for pairwise comparisons. Statistical significance was defined as a P-value \leq 0.05.

Results:

After 12 weeks intervention, serum adiponectin and CTRP5 levels increased significantly, whereas the FBG, insulin, HOMA-IR and BMI levels decreased significantly in the CE_x, AEx and R_x groups compared to the control group (P < .05).

Conclusion:

The present findings showed that 12-weeks of combined exercise has greater anti-inflammatory effects than aerobic or resistance exercise causing a significant decrease in FBG, insulin and IR and a higher increase in anti-inflammatory adipokines such as adiponectin and CTRP9 levels in T2DM.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال نهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۱؛ صفحات ۱۷۳-۱۸۷

Open Access

مقاله پژوهشی

اثرات تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح آدیپونکتین و CTRP9 در بیماران مبتلا به دیابت

میلیتوس نوع دو

رضا صادقی^۱، سعید کشاورز^{۲*}، مهدی کارگرفرد^۳، جمشید بنایی^۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۲۶

چکیده

هدف: پروتئین ۹ مربوط به فاکتور نکروز تومور (CTRP9)C1q، یک آدیپوکین کشف شده جدید و مولکول مهم مربوط به تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید در بیماران دیابتی است. هدف مطالعه حاضر تعیین اثرات تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح سرمی آدیپونکتین و CTRP9 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بود.

روش شناسی: ۶۰ مرد بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (سن: ۵۱/۴۵±۴/۲۶ سال؛ شاخص توده بدن: ۳۱/۵۲±۱/۰۱) به دو گروه ۱۵ نفره (۱۵ نفر)، مقاومتی (۱۵ نفر) و گروه کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند. برنامه‌های تمرینی شامل تمرین هوازی با شدت (۷۵٪-۵۰٪ ضربان قلب ذخیره بیشینه) و مقاومتی (۸۰٪-۴۰٪ یک تکرار بیشینه) با حجم برابر، ۳ بار در هفته، ۶۰ دقیقه در هر جلسه برای مدت ۱۲ هفته بود. سطوح سرمی آدیپونکتین و CTRP9، قند خون ناشتا، انسولین، مقاومت انسولین در حالت پایه و در پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری در سطح کمتر از ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از ۱۲ هفته مداخله، افزایش معناداری در سطوح سرمی CTRP9 و آدیپونکتین و کاهش معناداری در سطوح پارامترهای قند خون و مقاومت انسولین در گروه‌های تمرین ترکیبی، هوازی و مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل یافت شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد، ۱۲ هفته تمرین ترکیبی دارای اثرات ضد التهابی بیشتری نسبت به تمرینات هوازی یا مقاومتی است که باعث کاهش معناداری در قند خون ناشتا، انسولین و مقاومت انسولین و افزایش بیشتر در آدیپوکین‌های ضد التهابی مانند سطوح آدیپونکتین و CTRP9 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع دو، آدیپونکتین، CTRP9، قند خون ناشتا، مقاومت انسولین، تمرین ورزشی.



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

۲. استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران. (نویسنده مسئول): Keshavarz1357@gmail.com

۳. استاد فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نحوه ارجاع: رضا صادقی، سعید کشاورز، مهدی کارگرفرد، جمشید بنایی. "اثرات تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح آدیپونکتین و CTRP9 در بیماران مبتلا به دیابت میلیتوس نوع دو". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱؛ ۹(۲): ۱۷۳-۱۸۷.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27336.1374

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.14.7



مقدمه

از نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO) دیابت شیرین (DM) به صورت گروهی از اختلالات متابولیک با علل مختلف تعریف می‌شود که با هیپرگلیسمی مزمن همراه با تغییرات متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین به دلیل نقص در ترشح انسولین، عمل یا هر دو مشخص می‌شود. شیوع DM به نسبت‌های اپیدمی رسیده است. در حال حاضر، تقریباً ۳۹۰ میلیون افراد در سراسر جهان تحت تأثیر قرار گرفته‌اند و پیش‌بینی می‌شود بیش از ۵۹۰ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۵ دچار این بیماری شوند. تا این لحظه، بیش از نیمی از جمعیت دیابتی هنوز تشخیص داده نشده‌اند و بنابراین تحت درمان نیز قرار نگرفته‌اند (۱). بنابراین، مداخلات مداوم برای اصلاح سطح قند خون و عوامل خطرزای قلبی و عروقی برای پیشگیری از عوارض حاد و مزمن بسیار مهم هستند (۲). درمان غیر دارویی DM عمدتاً بر تغییرات سبک زندگی به لحاظ فعالیت بدنی، رژیم غذایی و عادت سیگار کشیدن استوار است (۳). تغییرات مناسب در سبک زندگی تأثیرات مفیدی بر کاهش پارامترهای تن سنجی مانند وزن بدن، شاخص توده بدن، دور کمر، و همچنین پارامترهای خونی مربوط به نیمرخ چربی و گلوکز دارد (۴). علاوه بر این، در افراد دیابتی، فعالیت بدنی منظم به طور بالقوه میزان و دوز درمان ضد دیابت و دوز انسولین را کاهش می‌دهد (۵). یک از طرفی، سبک زندگی بی‌تحرك این خطر را از طریق تغییرات در مسیرهای سیگنالینگ انسولین تشدید می‌کند و تغییرات در مورفولوژی عضله‌های اسکلتی منجر به بدتر شدن مقاومت به انسولین می‌شود (۶). آدیپوکتین‌های اصلی مانند آدیپونکتین، آمپتین، لپتین و رستین ارتباط زیادی با دیابت نوع دو و عوارض قلبی عروقی و رگ عروقی آن دارند (۶). آدیپونکتین، یک آدیپوکتین اصلی است که از بافت چربی ترشح می‌شود، و به دلیل داشتن خاصیت ضد التهابی و متابولیکی که نقش محافظتی را در ایجاد دیابت نشان می‌دهد، مورد توجه بسیاری قرار گرفته است (۸). آدیپونکتین ترشح سیتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و از رشد سلول و رگ‌زایی جلوگیری می‌کند، اما تنظیم کننده پایین دستی در چاقی است (۹). مطالعات حیوانی و تجربی نشان داده است که آدیپونکتین حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد، بنابراین ممکن است از پیشرفت دیابت نوع دو جلوگیری کند (۸). مطالعات اپیدمیولوژیک معدود (۸، ۹) که تا به امروز گزارش شده است، از این بحث حمایت می‌کند، زیرا در افراد با سطوح آدیپونکتین بالاتر، شیوع کمتری از دیابت وجود دارد. فعالیت بدنی با تنظیم سطح آدیپوکتین، وضعیت دیابت را بهبود می‌بخشد. با این حال، تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) طولانی مدت همراه با تغییرات غذایی احتمالاً یک استراتژی کارآمدتر برای بهبود مشخصات آدیپوکتین‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو خواهد بود (۱۰). خانواده پروتئین (CTRP) مربوط به فاکتور نکروز تومور C1q یک خانواده آدیپوکتینی است که اخیراً کشف شده است و دارای ۱۵ عضو

(CTRP1-CTRP15) است (۱۱). در میان آنها، CTRP9 دارای بالاترین درجه هویت اسید آمینه به آدیپونکتین است، که نقش مهمی در تنظیم سطوح گلوکز خون در دیابت دارد (۱۲). از آنجا که CTRP9 دارای اثر شل‌شدگی عروق، عمل ضد التهابی و همچنین اثر مهاری در تکثیر سلول‌های عضلانی صاف عروقی دارد، به یک نشانگر بیولوژیکی بالقوه و هدف فارماکولوژیکی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و بیماری عروق کرونر (CAD) تبدیل شده است (۱۳، ۱۴). کارهای اخیر نشان داده است که پروتئین CTRP9 نقش محافظتی در قلب در برابر آسیب ایسکمی / پرفیوژن مجدد (۱۵، ۱۶) و همچنین ضعف تشکیل نئو آتیمیا در پاسخ به آسیب عروقی دارد (۱۷). با این حال، عملکرد محافظتی بالقوه و مکانیسم عملکرد CTRP9 در زمینه چاقی ناشی از رژیم غذایی و دیابت نوع دو ناشناخته مانده است. شواهد در حال رشد برای توضیح و توصیف خانواده پروتئین CTRP به عنوان اهداف بالقوه تشخیصی یا درمانی اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی مانند مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو و اختلالات قلبی عروقی است. با این حال، سازوکار اساسی هنوز مبهم است. گره‌گشایی از مسیرهای سیگنالینگ پایین دست اعضای خانواده CTRP بسیار مورد توجه است و مطمئناً می‌تواند برای یافتن بینش جدید در مورد استراتژی‌های درمانی برای بهبود ناهنجاری‌های متابولیکی مفید باشد (۱۸).

رویکردهای درمانی برای کنترل وزن و بیماری دیابت نوع دو عبارتند از: تغییر رژیم غذایی و سبک زندگی، مانند افزایش فعالیت بدنی، مداخله دارویی و جراحی چاقی برای بیماران مبتلا به چاقی شدید و بیماری‌های مرتبط با آن است (۱۹). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این مداخلات علاوه بر کاهش وزن، بر پیامدهای مرتبط با چاقی و دیابت نوع دو نیز تأثیر می‌گذارد. فعالیت ورزشی و رژیم غذایی از ارکان مهم درمان دیابت محسوب می‌شوند (۲۰). چندین تحقیق نشان داده است که فعالیت ورزشی به تنهایی دارای مزایای بالینی مانند بهبود حساسیت به انسولین، کاهش هموگلوبین گلیکولیزه شده (C1A) و افزایش اوج مصرف اکسیژن است (۲۱-۲۳). مطالعات اخیر نیز فواید حاصل از فعالیت ورزشی مقاومتی در دیابت نوع دو را نشان داده است. در یک مطالعه مقایسه‌ای، تمرین قدرتی نسبت به تمرین هوازی در بهبود کنترل قند خون و نیمرخ لیپیدی مؤثرتر بود (۲۳). علاوه بر این، یک متآنالیز اخیر نشان داده است که تمرینات مقاومتی باعث کاهش C1A، توده چربی و فشار خون سیستمیک شد (۲۳، ۲۴). مطالعات انجام شده دیگر، گزارش داد که ورزش ترکیبی (هوازی به علاوه مقاومتی) می‌تواند در کاهش C1A و بهبود حساسیت انسولین حتی مؤثرتر باشد (۲۰-۲۴). در مورد شدت فعالیت ورزشی نیز، یک مطالعه نشان داده است تمرینات ورزشی با شدت کم تا متوسط به همان اندازه مؤثر است که تمرینات ورزشی متوسط تا شدید مؤثر است (۲۲). در حالی که مطالعه دیگری گزارش داد که تمرینات با شدت بالا در بهبود کنترل

نفر)، تمرین مقاومتی (۱۵ نفر) و تمرین هوازی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند. این مطالعه با رعایت اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام شد و کلیه پروتکل‌های آن توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد به شماره ۱۳۹۹۰۰۸. IR.IAU.NAJAFABAD.REC تأیید شد. پس از توضیح دقیق در مورد اهداف، روش‌ها و تأثیرات مورد انتظار برنامه ورزشی به مشارکت جویان، از آن‌ها خواسته شد در ارزیابی‌های زیر مشارکت نمایند.

ویژگی‌های پیکرسنجی و فیزیولوژیکی

شاخص توده بدن (BMI) با تقسیم وزن (بر حسب کیلوگرم) بر مربع قد (بر حسب متر) محاسبه شد. دور کمر (WC) هر یک از شرکت‌کنندگان با یک نوار منعطف بر حسب ۰/۱ سانتی متر در سطح تاج ایلیاک اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری لگن در حداکثر محیط باسن انجام شد. نسبت دور کمر به لگن (WHR) به صورت دور کمر (به سانتیمتر) تقسیم بر دور باسن (به سانتیمتر) محاسبه شد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک کلیه شرکت‌کنندگان پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالت نشسته و با فشار سنج دستی اندازه‌گیری شد.

برای تعیین قدرت عضلانی برای کلیه حرکات قدرتی در تمرین از روش یک تکرار بیشینه استفاده شد. برای جلوگیری از آسیب دیدگی، افراد با انجام ۲ ست ۱۰ تکراری با استفاده از وزنه‌های سبک ۵ دقیقه قبل از هر آزمون در هر تمرین خود را گرم می‌کردند. همه شرکت‌کنندگان این آزمایش را طی ۳ تا ۵ بار با موفقیت انجام دادند. آزمودنی‌ها مجاز بودند سه دقیقه استراحت بین تکرارها داشته باشند. برای تخمین اوج اکسیژن مصرفی نیز از آزمون اصلاح بروس بر روی نوارگردان استفاده شد.

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی

خون‌گیری بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی در مرحله پیش آزمون و پس آزمون به میزان ۵ سی‌سی از ورید دست چپ به عمل آمد. در مرحله اول از آزمودنی‌ها خواسته شد تا یک هفته قبل از نمونه‌گیری خونی از انجام هرگونه فعالیت بدنی شدید و مصرف داروهای تأثیرگذار اجتناب نمایند. نمونه‌های خونی جهت جداسازی پلاسما به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش مرحله دوم فریز شدند. خون‌گیری مرحله دوم نیز ۴۸ ساعت بعد از انجام آخرین جلسه تمرین به منظور از بین رفتن اثرات آخرین جلسه تمرینی از همه گروه‌های مورد مطالعه به عمل آمد.

مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز (ساخت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون این کیت ۱/۴۹٪ و ضریب تغییرات برون آزمون ۰/۶۹٪ بود. مقادیر سرمی انسولین با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (Monobind) ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد که ضریب درون و برون گروهی آزمون کمتر از ۴٪ بود. مقاومت انسولین با روش ارزیابی مدل هومئوستازی (IR-HOMA) به شرح فرمول زیر

قدن خون مؤثرتر است (۲۳، ۲۴)، ژنگ و همکاران (۲۵) نشان داد که CTRP5، CTRP3 و CTRP9 با استفاده از آنورت‌های جدا شده از موش‌ها، اثرات گشادکننده عروق مشابه آدیپونکتین دارند. با این حال، CTRP1، CTRP2، CTRP4، CTRP6 و CTRP7 تغییرات قابل توجهی در انقباض عروق یا گشاد شدن عروق ایجاد نکردند. علاوه بر این، سطوح گردش خون CTRP3 در بیماران چاق و فشار خون بالا در مقایسه با بزرگسالان سالم کمتر است و با فشار خون ارتباط منفی دارند (۲۶). سطح پایین‌تر CTRP5 در بیماران دیابتی نوع دو نسبت به بزرگسالان سالم غیر دیابتی مشاهده می‌شود (۲۷، ۲۸). CTRP9 در فسفوریلاسیون Akt و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) شریانی و تولید نیتریک اکساید (NO) در سلول‌های اندوتلیال نقش دارد (۲۵). از آنجا که فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش سطح گردش خون CTRP5 در بیماران چاق می‌شود (۲۹)، افزایش سطح CTRPها ممکن است به مکانیسم کاهش سختی شریانی ناشی از فعالیت ورزشی در بزرگسالان میانسال و مسن کمک کند.

بنابراین، سؤال اصلی محققین در مطالعه حاضر این است که آیا اثرات تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) در مقایسه با اثرات جداگانه هر یک از انواع مختلف فعالیت‌های ورزشی نیز بر روی سطوح آدیپونکتین و CTRP9 سرمی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو یکسان است؟

روش پژوهش

آزمودنی‌ها

در یک پژوهش نیمه تجربی با طرح پیش آزمون- پس آزمون با گروه کنترل، از میان کلیه مردان دارای اضافه وزن و چاق مبتلا به دیابت نوع دو که مبتلا به دیابت آنها توسط متخصصین غدد درون‌ریز تأیید و قطعی شده بود، تعداد ۶۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو به صورت در دسترس و هدفمند برای شرکت در مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن دیابت نوع دو بر اساس معیار انجمن دیابت آمریکا [۲۸]، جنسیت مذکر، دامنه سنی ۴۰ تا ۵۵ سال، شاخص توده بدن (BMI) بین ۳۰ تا ۳۵ کیلوگرم بر مجذور قد به متر، داشتن گلوکز ناشتایی بالای ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و داشتن هموگلوبین گلیکوزیله شده بین ۶/۵٪ تا ۹/۹٪ بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: انسولین درمانی قبلی یا فعلی (زیرا انسولین برون‌زا است می‌تواند روی سنجش تأثیر بگذارد و منجر به تفسیر اشتباه ارزیابی مدل هموستاز (شاخص مقاومت انسولین) و شرایطی که می‌تواند مانع از فعالیت بدنی شود. بعد از دریافت نتایج معاینات بدنی و آزمایشگاهی و ارزیابی قلبی عروقی، تعداد ۷ نفر از مطالعه خارج و تنها تعداد ۶۰ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه تشخیص داده شدند. همه بیماران نسبت به تکمیل رضایت‌نامه کتبی آگاهانه و پرسشنامه سلامت و تندرستی اقدام نمودند.

پس از تأیید بیماری آنها توسط پزشک معالج، تعداد ۶۰ بیمار واجد شرایط به صورت تصادفی در چهار گروه: تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی)، ۱۵

ب) برنامه تمرین مقاومتی

برنامه تمرین مقاومتی به مدت ۴۵ دقیقه، ۳ جلسه در هفته بود که به مدت ۱۲ هفته انجام شد. برنامه ورزشی مقاومتی اصلی شامل حداقل ۱ تا ۳ ست با تعداد ۱۲-۸ تکرار انجام اعمال مقاومتی و پویا بر روی هر یک از گروه‌های عضلانی بزرگ شامل؛ عضلات بالاتنه (شامل، پارو زدن در حالت نشسته با دستگاه، زیر بغل سیم کش، جلو بازو با دمبل، خم و باز کردن آرنج، حرکات پرس بالا سینه، انجام حرکت خم کردن بازو، شنا تعدیل شده) و پایین تنه (شامل؛ خم کردن و باز کردن مفصل زانو و ران با دستگاه، ایستادن و رفتن روی پنجه یک یا هر دو پا با و بدون وزنه، پرس پا و اسکات) بود که با شدت کم ۵۰-۴۰ درصد یک تکرار بیشینه یا (۱۳-۱۱ بر اساس مقیاس بورگ) در هفته‌های اول تا ششم شروع و در هفته‌های هفتم تا دوازدهم به شدت متوسط تا شدید یعنی ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه رسید. لازم به ذکر است، استراحت بین ست‌ها ۳۰ ثانیه و برای استراحت بین حرکات ۲ دقیقه در نظر گرفته شد، و تا انتهای پروتکل تمرینی این شدت حفظ شد. برای حفظ و کنترل دقیق شدت تمرین، هر دو هفته یک بار تست ۱RM انجام و بر اساس آن شدت تمرین برنامه‌ریزی می‌شد.

ج) تمرین ترکیبی

تمرین ترکیبی شامل ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی در هر جلسه بود که با شدت یکسان هر دو برنامه تمرینی ذکر شده و نیمی از حجم تمرینات گروه‌های تمرین هوازی و مقاومتی انجام شد. در این مطالعه، ابتدا تمرین هوازی و سپس تمرین مقاومتی اجرا شد. مجموع مدت زمان تمرین ترکیبی با احتساب دوره‌های گرم کردن و سرد کردن به مدت ۶۰ دقیقه به طول انجامید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

بعد از جمع آوری داده‌ها و پالایش آن‌ها، آزمون فرضیه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای این منظور، در ابتدا برای توصیف داده‌ها از روش آمار توصیفی نظیر میانگین و انحراف معیار، برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار گراف‌پد پرایزم و برای تحلیل فرضیه‌ها از روش‌های آمار استنباطی استفاده شد. به منظور بررسی برقراری فرض طبیعی توزیع داده‌های کمی، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. پس از تأیید فرض طبیعی بودن داده‌ها، برای تغییرات درون گروهی از آزمون t وابسته و برای بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری استفاده شد. هنگامی که تفاوت‌های قابل توجهی در هر یک از متغیرها بین گروه‌ها یافت شد، از آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه‌های زوجی استفاده شد.

یافته‌ها

محاسبه شد: [گلوکز خون ناشتا(میلی‌گرم/دسی‌لیتر)] × [انسولین خون ناشتا (μU / میلی‌لیتر)/۴۰۵]. سطوح آدیپونکتین و CTRP9 به روش ایمونواسی و با استفاده از کیت سیستم کیمن طبق پروتکل سازنده تعیین شد. ضریب تغییر برون آزمون و ضریب تغییر درون آزمون به ترتیب ۹۷/۶٪ و ۶/۳٪ بود.

پروتکل برنامه تمرین

بر اساس دستورالعمل دانشکده پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM)، تمرین‌های اصلی بکار گرفته شده در این مطالعه، طبق ویژگی‌های هر فرد بیمار دیابتی در هر گروه سازماندهی شد. علاوه بر این، طول مدت برنامه تجویز شده برای بیماران دیابتی در این مطالعه، ۱۲ هفته، سه بار در هفته (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه، بعد از ظهر ها ساعت ۱۸/۳۰-۱۷) به مدت ۶۰ دقیقه در نظر گرفته شد. مراحل گرم کردن و سرد کردن در همه برنامه‌های تجویزی، با اندکی تغییرات، بصورت مشترک شامل حرکات متنوع مثل پیاده‌روی، دوهای نرم و آهسته بر روی تردمیل، رکاب زدن بر روی ارگومتر، نرمش و حرکات کششی ایستا و پویا در گروه‌های عضلات اصلی بدن به مدت ۱۵ دقیقه اجرا شد که در زیر به جزئیات نحوه اجرای هر برنامه تمرینی پرداخته می‌شود.

الف) برنامه تمرین هوازی

برنامه تمرین هوازی به صورت تداومی و تجمعی شامل ۴۵ دقیقه تمرین هوازی، ۳ جلسه در هفته بود که به مدت دوازده هفته به اجرا شد. شدت جلسات تمرین هوازی از ۵۵٪ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره بیشینه (در هفته های ۱-۴ با شدت ۵۵٪-۵۰٪، هفته های ۵-۸ با ۶۵٪-۶۰٪، و هفته های ۹-۱۲ با شدت ۷۵٪-۷۰٪) بر اساس فرمول کارونن بصورت انفرادی تنظیم شد. مدت تأکید عمده تمرین هوازی مورد استفاده در این مطالعه، روی فعالیت‌های هوازی و موزون شامل: راه رفتن روی سطح زمین و بر روی نوارگردان، دویدن‌های آهسته روی سطح زمین و بر روی نوارگردان بود که گروه‌های عضلانی بزرگ را تحت فشار قرار می‌داد. نحوه استفاده از اصل اضافه بار در این برنامه تمرینی با توجه به ماهیت بیماری، بدین صورت بود که تلاش گردید در طول هفته های ۱-۴ تأکید عمده بر سازگاری بیماران نسبت به تمرین همراه با افزایش مدت تمرین باشد سپس با افزایش در شدت تمرین در هفته‌های باقیمانده به اهداف مورد نظر در تحقیق دست یابیم. در این تحقیق میزان پیشرفت آزمودنی‌ها بر اساس میزان تحمل تمرین بصورت انفرادی و ترجیحاً بر اساس شیوه‌های محافظه‌کارانه صورت می‌گرفت.

لازم به ذکر است، ضربان قلب آزمودنی‌ها با استفاده از ضربان سنج پولار (مدل polarxtrinerplus، ساخت کشور فنلاند) در طول جلسات تمرین کنترل شد.

مقاومت انسولین، آدیپونکتین و CTRP9 بین افراد مبتلا به دیابت نوع دودر گروه‌های ترکیبی، هوازی، مقاومتی و کنترل مشاهده نشد.

هنگام ورود به مطالعه، هر یک از گروه‌ها (هوازی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل) برای همه پارامترهای بدنی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی یک نیمرخ مشابهی داشتند که نتایج آن در جدول ۱ نشان داده شده است. چنانچه یافته‌های جدول ۱ نشان می‌دهد، هیچ تفاوت معناداری از نظر سن، وزن، شاخص توده بدن، اوج اکسیژن مصرفی، گلوکز خون، انسولین،

جدول (۱) مقایسه ویژگی‌های بدنی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی گروه‌های شرکت‌کننده در تحقیق در حالت پایه

معنی‌داری	ترکیبی	مقاومتی	هوازی	کنترل	متغیر (گروه)
۰/۳۹	۴۹/۹۵±۳/۶۳	۵۱/۴۹±۴/۳۴	۵۱/۷۴±۴/۷۶	۵۲/۶۳±۴/۲۴	سن (سال)
۰/۵۷	۹۳/۰۳±۳/۶۵	۹۳/۰۲±۳/۲۸	۹۴/۵۶±۳/۶۱	۹۳/۷۵±۳/۲۴	وزن (کیلوگرم)
۰/۶۶	۳۱/۵۹±۱/۲۲	۳۱/۲۵±۰/۸۵	۳۱/۷۱±۰/۹۵	۳۱/۵۳±۱/۰۵	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۳۶	۲۲/۷۹±۶/۲۴	۲۳/۲۹±۶/۴۳	۲۱/۴۵±۵/۷۸	۲۲/۶۵±۵/۴۹	اوج اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم بر دقیقه)
۰/۹۰	۱۴۶/۷۲±۱۶/۸۳	۱۵۱/۱۵±۱۵/۴۸	۱۴۸/۷۱±۱۶/۳۶	۱۴۸/۴۷±۱۵/۳۲	گلوکز خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۹۲	۶/۴۹±۱/۵۳	۶/۱۱±۱/۸۱	۶/۱۳±۲/۰۶	۶/۳۷±۱/۶۵	انسولین (MU / میلی لیتر)
۰/۹۸	۲/۲۳±۰/۵۸	۲/۲۷±۰/۶۹	۲/۲۶±۰/۸۵	۲/۳۵±۰/۷۱	مقاومت انسولین
۰/۶۶	۷/۳۵±۱/۲۱	۶/۹۶±۱/۱۰	۷/۳۱±۱/۲۴	۶/۹۱±۱/۳۲	آدیپونکتین (میلی گرم بر میلی لیتر)
۰/۳۴	۱۸۹/۸۹±۷/۹۸	۱۹۳/۲۷±۹/۵۴	۱۹۳/۸۳±۱۰/۴۷	۱۹۶/۱۹±۹/۵۱	CTRP9 (نانوگرم بر میلی لیتر)

در حالی که بین سایر گروه‌ها اختلاف معناداری را نشان ندادند. این یافته‌ها بیانگر بالاتر بودن سطوح این آدیپوکین در بیماران دیابتی گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل پس از دوازده هفته مداخله بود ($p > 0.05$)، (شکل ۲).

یافته‌ها بیانگر بالاتر بودن سطوح این آدیپوکین در بیماران دیابتی گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل پس از دوازده هفته مداخله بود ($p > 0.05$)، (شکل ۲).

غلظت پلاسمایی سطوح CTRP9 نیز در شکل ۳ نشان داده شده است. تحلیل واریانس قبل از مداخله تمرین ورزشی، هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین غلظت سطوح CTRP9 بین گروه‌های چهارگانه مشاهده نشد ($p > 0.05$). بعد از مداخله تمرینی ورزشی، تغییر در غلظت پلاسمایی سطوح CTRP9 از شروع مطالعه به ۱۲ هفته در گروه‌های تمرینی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$). اثرات درون گروهی افزایش معناداری در غلظت پلاسمایی سطوح CTRP9 در گروه‌های تمرین (گروه ترکیبی: $219/54 \pm 14/74$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقابل $208/02 \pm 12/44$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقابل $193/83 \pm 10/47$ نانوگرم بر میلی‌لیتر؛ گروه مقاومتی: $212/88 \pm 14/82$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقابل $193/27 \pm 9/54$ نانوگرم بر میلی‌لیتر) پس از دوازده هفته مداخله در مقایسه با حالت پایه را نشان داد ($p > 0.01$)، در حالی که این تفاوت در گروه کنترل پس از پایان مطالعه در مقایسه با حالت پایه معنادار نبود (گروه کنترل: $196/19 \pm 9/51$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقابل $196/17 \pm 9/48$ نانوگرم بر میلی‌لیتر). اگر چه، تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری، هیچگونه تفاوت معنی‌داری در

بر اساس تجزیه و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری در شکل ۱؛ متغیرهای گلوکز خون، انسولین و مقاومت انسولین در تمام گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشتند. نتایج تعقیبی آزمون بونفرونی نیز کاهش معناداری در غلظت گلوکز خون بیماران هر یک از گروه‌ها (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.05$)، کاهش معناداری در غلظت انسولین بیماران گروه‌های هوازی و ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل و افزایش معناداری در مقاومت به انسولین بیماران دیابتی گروه‌های هوازی و ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.05$) پس از دوازده هفته مداخله نشان داد.

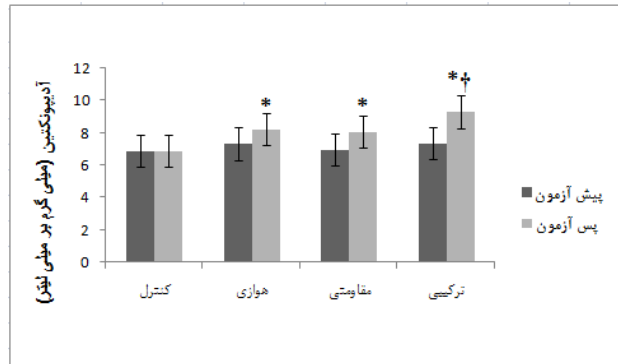
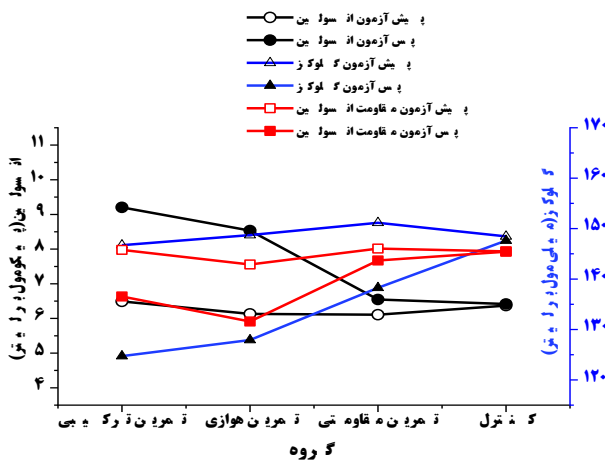
غلظت پلاسمایی سطوح آدیپونکتین قبل و بعد از دوره مطالعه در شکل ۲ نشان داده شده است. تحلیل واریانس قبل از مداخله تمرین ورزشی، هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین غلظت سطوح آدیپونکتین بین گروه‌های چهارگانه نشان نداد ($p > 0.05$)، (جدول ۱). بعد از مداخله تمرینی ورزشی، تغییر در غلظت پلاسمایی سطوح آدیپونکتین از شروع مطالعه به ۱۲ هفته در گروه‌های تمرینی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$). اثرات درون گروهی افزایش معناداری در غلظت پلاسمایی سطوح آدیپونکتین در گروه‌های تمرین پس از دوازده هفته مداخله در مقایسه با حالت پایه را نشان داد ($p > 0.01$)، در حالی که این تفاوت در گروه کنترل پس از پایان مطالعه در مقایسه با حالت پایه معنادار نبود. تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری، تفاوت معناداری در تغییرات غلظت پلاسمایی سطوح آدیپونکتین بین گروه‌های تمرین و کنترل نشان داد ($p > 0.05$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نیز نشان داد که اختلاف معناداری ($p = 0.03$) بین گروه تمرین ترکیبی با گروه کنترل مشاهده شد.



دادسطوح این آدیپوکین در بیماران دیابتی گروه ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل بطور معناداری پس از دوازده هفته مداخله بالاتر بود ($p > 0.05$).

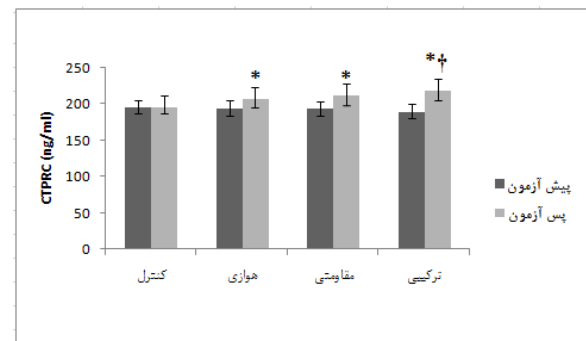
تغییرات غلظت پلاسمایی سطوح CTRP9 بین گروه‌های تمرین و کنترل نشان نداد ($p < 0.05$)؛ اما، یک اثر تعاملی گروه×زمان معناداری برای CTRP9 مشاهده شد ($p < 0.05$)، که آزمون تعقیبی LSD نشان

شکل ۱: مقایسه سطوح شاخص‌های گلاسمیک قبل و بعد از مداخله در گروه‌های مورد مطالعه



شاخص‌های متابولیک در مردان مبتلا به دیابت نوع دو طراحی شد. اخیراً، اهمیت خانواده CTRP در ایجاد اختلالات متابولیکی در چندین مطالعه گزارش شده است. CTRP9 عضوی از خانواده CTRP است که در سال ۲۰۰۹ کشف شد. CTRP9 یک گلیکوپروتئین ترشحی است و بالاترین شباهت را به آدیپونکتین دارد (۳۰). افزایش شواهد نشان می‌دهد که CTRP9 با توجه به مکانیسم‌های متعدد مانند اثرات ضد التهابی (۲۵)، تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید (۳۱) و عملکرد ضد تصلب شرایین (۳۲)، نقش محافظتی از قلب در بیماری قلبی عروقی دارد. علاوه بر این، رابطه بین CTRP9 و دیابت نوع دو نیز بررسی شده است. برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو اخیراً تشخیص داده شده است که سطوح CTRP9 در گردش خون افزایش یافته و با مقاومت به انسولین در ارتباط است (۳۳). شواهد نشان می‌دهد در مقایسه با افراد سالم، سطوح CTRP9 به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، CAD و دیابت نوع دو همراه با کاهش می‌یابد (۱۳). با این حال، ارتباط بالینی CTRP9 در اختلالات مرتبط با دیابت و فعالیت ورزشی هنوز ناشناخته و متناقض است. از نظر ما، این پژوهش اولین مطالعه‌ای است که در آن ۳ سه شیوه تمرینی مختلف به روش نیمه تجربی با طرح پیش آزمون- پس آزمون با گروه کنترل در این مطالعه بررسی شدند و همچنین سطوح گردش خون CTRP9 و آدیپونکتین در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت نوع دو مقایسه شده است. یافته‌های اصلی پژوهش حاضر افزایش معناداری در سطوح CTRP9 گروه‌های تمرینی در مقایسه با حالت پایه پس از دوازده

شکل ۲: تغییرات در سطوح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بعد از مداخله تمرین ورزشی (گروه‌های تمرین) یا زندگی روزمره (گروه کنترل)



شکل ۳: تغییرات در سطوح پروتئین‌های CTRP9 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بعد از مداخله تمرین ورزشی (گروه‌های تمرین) یا زندگی روزمره (گروه کنترل)

بحث

این تحقیق با هدف مطالعه اثرات ۱۲ هفته پروتکل‌های تمرینی مختلف (ترکیبی، هوازی و مقاومتی) بر روی سطوح آدیپونکتین، CTRP9 و

مساوی تولید می‌کنند. CTRP9 مسیرهای سیگنالینگ AMPK را در میکروپهای کشت شده فعال می‌کند و بیان بیش از حد CTRP9 در کمبود لپتین به طور قابل توجهی باعث کاهش قند خون می‌شود (۲۵)، (۲۹). که تمام اعمال این فاکتور در جهت تقویت آثار مثبت ناشی از تمرین ورزشی می‌باشد. این در حالی بود که در مطالعه چوی و همکاران (۲۰۱۳) کاهش متناقصی از CTRP3 با تجویز نوترکیب CTRP3 در نتیجه ۳ ماه تمرین هوازی گزارش شد که با بهبود برخی عوامل خطرزای قلبی عروقی، مقاومت به انسولین و RBP-4 همراه بود (۲۹). اگرچه، دلیل نتایج ناسازگار به وضوح مشخص نیست، با این حال به نظر می‌رسد که افزایش CTRP9 در نتیجه تمرین ورزشی به دلیل بهبود در مقاومت به CTRP9 همانند بهبود در مقاومت به انسولین و لپتین باشد. با توجه به این که بهبود مقاومت به انسولین و لپتین نیاز به حضور جبرانی این هورمون‌ها را کاهش می‌دهد، به نظر می‌رسد که بهبود در مقاومت به CTRP9 نیاز به افزایش این هورمون را در مطالعه حاضر جبران کرده باشد و نیز حتی دلیلی بر کاهش CTRP3 سرمی در مطالعه چوی و همکاران (۲۰۱۳) باشد. مطالعات بالینی گذشته نیز از افزایش متناقص CTRP3 در افراد مقاوم به انسولین با بیماری دیابت نوع دو را گزارش کرده‌اند که یک سازوکار جبرانی برای غلبه بر استرس متابولیکی همانند وضعیت مقاوم به انسولین و لپتین در دیابت و چاقی می‌باشد. اگرچه، انجام پژوهش‌های جدید در این زمینه برای درک نقش تمرین ورزشی بر CTRP9 ضروری می‌باشد، به نظر می‌رسد که پاسخ CTRP9 می‌تواند وابسته به نوع تمرین ورزشی متفاوت باشد.

یکی دیگر از اهداف این پژوهش، مطالعه سطوح آدیپونکتین در بیماران دیابتی پس از مداخله تمرینی بود که نتایج تحقیق حاضر نشان داد اختلاف معنی‌داری بین سطوح آدیپونکتین گروه‌ها پس از ۱۲ هفته مداخله مشاهده شد. به طوری که درصد تغییرات پس از آزمون گروه تمرین ترکیبی، گروه تمرین مقاومتی، گروه تمرین هوازی و گروه کنترل به ترتیب برابر با $26/05\% + 14/89\%$ افزایش، $14/89\% + 13/30\%$ افزایش و گروه کنترل $0/25 -$ کاهش در شاخص آدیپونکتین را نشان دادند. این یافته‌ها با یافته تحقیق شهرام و همکاران (۲۰۱۴) همخوانی دارد. در این پژوهش نتایج نشان داد که تمرینات استقامتی و مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار آدیپونکتین و اوج اکسیژن مصرفی، کاهش معنی‌دار وزن و درصد چربی بدن، گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل شد. این داده‌ها حاکی از آن است که فعالیت بدنی تأثیرات مثبتی بر روی آدیپونکتین سرم دارد.

در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری در خصوص تأثیر مدالیته‌های تمرینی بر سطوح آدیپونکتین منتشر شده‌اند که نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. مشابه با نتایج تحقیق حاضر، بسیک و همکاران (۳۶) با استفاده از مطالعه فراتحلیل نشان داد، تمرین هوازی در مقایسه با شیوه‌های تمرینی دیگر از طریق ایجاد تعادل انرژی منفی منجر به افزایش معناداری در سطوح آدیپونکتین گردید. در مطالعه دیگری گارسیا-هرمز (۳۷)، در یک

هفته مداخله بیماران دیابتی نوع دو را نشان داد. نتایج آزمون LSD نیز نشان داد، سطوح CTRP9 فقط در گروه تمرین ترکیبی پس از دوازده هفته مداخله به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. علاوه بر این، افزایش معنی‌داری در سطوح آدیپونکتین، کاهش معنی‌داری در غلظت گلوکز خون بیماران هر یک از گروه‌های (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0/05$)، افزایش معنی‌داری در غلظت انسولین بیماران گروه‌های هوازی و ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل و کاهش معنی‌داری در مقاومت به انسولین بیماران دیابتی گروه‌های هوازی و ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0/05$) پس از دوازده هفته مداخله مشاهده شد.

به نظر می‌رسد که شیوه تمرینی می‌تواند به صورت انتخابی CTRPs را تحریک کند. از طرف دیگر، می‌توان دریافت فعالیت ورزشی محرک ویژه-ای برای تولید این شاخص‌ها می‌باشد و از طریق افزایش یا کاهش هر کدام از این شاخص‌ها می‌تواند بر شاخص‌های گلیسمیک و قلبی عروقی اثرگذار باشد. با این حال، نتایج متناقضی در رابطه با سطوح CTRP9 و عوامل متابولیکی گزارش شده است. برخی مطالعات ارتباط مثبتی بین CTRP9 و عوامل متابولیک نامطلوب مانند شاخص توده بدن و مقاومت به انسولین پیدا کرده‌اند، در حالی که دیگران ارتباطات معکوسی را توصیف کردند. آسادا و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط مثبتی بین سطح CTRP9 سرم و آترواسکلروز در بیماران T2DM نشان داده شده است (۳۴). در مقابل، به ترتیب کاهش و افزایش سطوح CTRP9 در گردش خون پس از جراحی چاقی و در بیماران با اختلال گلوکز ناشنا نشان داده شد (۳۵) و همچنین سطوح CTRP9 سرمی در بیماران T2DM تازه تشخیص داده شده نشان داده شد (۳۳). با وجود این که تاکنون پژوهشی در خصوص تأثیر ۳ شیوه تمرینی مختلف بر این شاخص انجام نشده است؛ اما یافته‌ها نشان دادند ترکیب تمرین مقاومتی و تمرین هوازی می‌تواند اثر بیشتری بر ترشح و رهاسازی شاخص CTRP9 و متعاقب آن بهبود شاخص‌های گلیسمی شود. اگر چه یافته‌های اندکی در مورد اثر نوع فعالیت ورزشی بر روی تغییرات سطوح CTRP9 وجود دارد، اما در همین راستا چوی و همکاران (۲۰۱۳) تأثیر ۳ ماه تمرین ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) بر CTRP3 و CTRP5 در زنان چاق را مورد بررسی قرار دادند که نتایج پژوهش نشان داد سطوح CTRP3 سرمی کاهش و CTRP5 افزایش غیر معنی‌داری با تمرین ورزشی داشت (۲۹). علت این تفاوت را می‌توان به نوع CTRP و واکنش متفاوت هر کدام نسبت داد. از بین تمام CTRP‌هایی که تا کنون شناسایی شده‌اند، CTRP9 دارای بیشترین تشابه ساختاری با آدیپونکتین است؛ دامنه کروم C1q دارای بالاترین درجه هویت اسید آمینه با آدیپونکتین می‌باشد. بنابراین، CTRP9 می‌تواند به عنوان هتروالیگومرز با آدیپونکتین ترشح شود. CTRP9 به طور عمده در بافت چربی تولید می‌شود و هر دو آدیپوسیت‌ها و سلول‌های عروقی استروما و عروق CTRP9 را به طور

تأثیر قابل توجهی در افزایش سطح آدیپونکتین و کاهش همزمان مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیال نشان داده است (۴۵).

در این تحقیق، بهبود قابل توجهی در پارامترهای کنترل متابولیک از قبیل گلوکز خون، انسولین و مقاومت انسولین پس از مداخله های فعالیت ورزشی بویژه تمرین ترکیبی و هوازی ایجاد شد. مکانیسمی که فعالیت ورزشی منجر به بهبود حساسیت انسولین می شود، به خوبی مستند شده است (۴۶). انقباض های عضلانی باعث انتقال موضعی پروتئین -۴ ناقل گلوکز (GLUT-۴) به غشا پلاسما به دلیل فعال سازی ۵-آدنوزین مونوفسفات فعال شده با پروتئین کیناز یا توسط افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی ناشی از دیپلاریزاسیون غشاء می شود (۴۷) یا با نسبت داخل سلولی بالای آدنوزین مونوفسفات به آدنوزین تری فسفات می شود که وضعیت انرژی به خطر افتاده سلول را منعکس می کند (۴۸). پروتئین کیناز فعال شونده بوسیله ۵ - آدنوزین مونوفسفات اثرات مشخصی در بیان تعدادی از آنزیم های گلیکولیتیک و لیپوکتیک در کبد، که به احتمال زیاد به اثرات مفید بر متابولیسم اسیدهای چرب کمک می کند، دارد (۴۹). فعالیت ورزشی باعث سازگاری متابولیسمی می شود که نتیجه آن بهبودهای پایدار در حساسیت به انسولین می شود (۵، ۶، ۳۸). همچنین، فعالیت ورزشی هوازی اوج اکسیژن مصرفی و کنترل قند خون را بهبود می بخشد، و منجر به کاهش در هموگلوبین گلیکوزیله شده (A1c) می شود (۳۷، ۳۸). مطالعات اخیر فواید حاصل از فعالیت ورزشی مقاومتی در دیابت نوع دورا نشان داده است. در یک مطالعه مقایسه ای، تمرین قدرتی نسبت به تمرین هوازی در بهبود کنترل قند خون و نیمرخ لیپیدی مؤثرتر بود (۳۹-۴۱). علاوه بر این، یک متآنالیز اخیر نشان داده است که تمرینات مقاومتی باعث کاهش A1c، توده چربی و فشار خون سیستولیک شد (۳۸-۴۰). مطالعات انجام شده دیگر، گزارش داد که ورزش ترکیبی (هوازی به علاوه مقاومتی) می تواند در کاهش A1c و بهبود حساسیت انسولین حتی مؤثرتر باشد (۳۷، ۳۸).

این تحقیق دارای چندین محدودیت بود. یکی از محدودیت اصلی مطالعه تعداد کم نمونه های ما بود که ممکن است توان مطالعه ما را برای کشف تفاوت بین گروه ها محدود کرده باشد. از محدودیت های دیگر پژوهش، انتخاب شاخص مقاومت انسولین برای اندازه گیری حساسیت به انسولین بود که ممکن است توانایی ما را در تشخیص اثر حساس سازی ناشی از فعالیت ورزشی را محدود کند. از نقاط قوت پژوهش حاضر، مقایسه سه شیوه تمرینی و در نهایت مقایسه آن ها با گروه کنترل است که بسیاری از یافته های جدید را می توان از آن ها دریافت نمود که کمتر مطالعه ای این تغییرات را بررسی کرده است. اما برای مشاهده سرنوشت رابطه زمانی این متغیرها به مطالعات طولی نیاز است. ثانیاً، سایر اعضای خانواده CTRP مورد مطالعه قرار نگرفتند.

بررسی سیستماتیک و فراتحلیل نشان داد، تمرین همزمان هوازی و مقاومتی منجر به بهبود ترکیب بدن، نیمرخ متابولیک و حالت التهابی در افراد چاق شد. شونینگ هاگل و همکاران در یک مطالعه فراتحلیل بر روی افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع دوشان داد، تمرین همزمان مؤثرترین وسیله برای بهبود شاخص های تن سنجی چاقی (۳۸)، کنترل قند خون و چربی خون (۳۹) در مقایسه با تمرینات هوازی یا مقاومتی به تنهایی بود.

علاوه بر این، چندین مطالعه نیز از تغییرات اساسی در ترکیب بدن و افزایش سطوح آدیپونکتین در گردش خون پس از محدودیت رژیم غذایی (کاهش وزن به میزان ۱۰٪ یا بیشتر)، استفاده از تمرین مقاومتی با شدت متوسط و شدید یا تمرین هوازی با مدت زمان کافی حمایت کرده اند (۴۰). اگر چه، وانگ و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که کاهش وزن ۱۲/۷٪ ناشی از محدودیت کالری به تنهایی هیچ تغییری در آدیپونکتین ایجاد نمی کند، در حالی که در آن دسته از افراد که تمرینات ورزشی با همان مقدار کاهش وزن استفاده کرده بودند، سطح آدیپونکتین آن ها افزایش یافت (۴۱).

در تناقض با مطالعه حاضر، احمدی زاد و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که ۱۲ هفته تمرین قدرتی (سه روز در هفته با شدت ۵۰-۶۰٪ 1RM) و ۱۲ هفته تمرین استقامتی (شامل دویدن با حداکثر ضربان قلب ۷۵-۸۵٪ به مدت سه روز در هفته) تغییر قابل توجهی در سطح آدیپونکتین سرم ایجاد نکرده است (۴۲). رین-دیمیتریو^۱ و همکاران (۲۰۰۶) تغییرات در غلظت پلاسمایی را پس از ۲۴ ماه مداخله ورزشی در افراد میانسال با سندروم متابولیک بررسی کردند و دریافتند که افزایش در غلظت آدیپونکتین پلاسمایی با ۱۵٪ بهبود در آمادگی قلبی تنفسی همراه بوده است (۴۳). این تناقض ها در نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در زمان نمونه گیری، تفاوت در پروتکل های تمرینی و تفاوت در نمونه های تحقیق باشد. مطالعات اندکی تغییرات در آدیپونکتین پس از تمرین مقاومتی را بررسی کردند که نتایج متناقضی را گزارش کردند. کلی مککوف^۲ و همکاران (۲۰۰۶) عدم تغییر در آدیپونکتین در پاسخ به ۳ ماه تمرین مقاومتی را برای ۳ جلسه در هفته در ۶۰-۷۰٪ یک تکرار بیشینه با ۱۲-۱۵ تکرار برای ورزش (۳۰-۴۵ دقیقه در جلسه) را گزارش دادند (۴۴). به نظر می رسد، آدیپونکتین ممکن است نقش محوری در عملکرد انسولین هنگام بهبود حساسیت انسولین که عمدتاً با کاهش توده چربی به دست می آید، بازی کند؛ حتی اگر تغییرات حساسیت به انسولین با تمرین ورزشی مستقل از تغییر آدیپونکتین باشد.

با وجود این مشخص نیست که آیا سطح آدیپونکتین دارای اهمیت بالینی برای طبقه بندی خطر در بیماری های قلبی عروقی است یا اینکه فعال-سازی مکانیسم های اساسی پیچیده را منعکس می کنند. بر اساس یافته های تحقیقات، تغییر در سبک زندگی و کاربرد برخی از درمان های دارویی

¹Klimcakova²Ring-Dimitriou

diabetes mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2019;21(S1):S-112-S.۲۲-

6. Cannata F, Vadalà G, Russo F, Papalia R, Napoli N, Pozzilli P. Beneficial effects of physical activity in diabetic patients. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2020;5(3):70.

7. Jung C-H, Jung S-H, Kim B-Y, Kim C-H, Kang S-K, Mok J-O. Association of serum omentin levels with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based study. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):1-9.

8. Wang Y, Meng R-W, Kunutsor SK, Chowdhury R, Yuan J-M, Koh W-P, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-13.

9. Dimou NL, Papadimitriou N, Mariosa D, Johansson M, Brennan P, Peters U, et al. Circulating adipokine concentrations and risk of five obesity-related cancers: A Mendelian randomization study. *International journal of cancer*. 2021;148(7):1625-36.

10. Zouhal H, Zare-Kookandeh N, Haghghi MM, Daraei A, de Sousa M, Soltani M, et al. Physical activity and adipokine levels in individuals with type 2 diabetes: A literature review and practical applications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021:1-25.

11. Si Y, Fan W, Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2020;22(6):1-7.

12. Yu X-H, Zhang D-W, Zheng X-L, Tang C-K. C1q tumor necrosis factor-related protein 9 in atherosclerosis: mechanistic insights and therapeutic potential. *Atherosclerosis*. 2018;276:109-116.

13. Ahmed SF, Shabayek MI, Abdel Ghany ME, El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208038.

14. Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, Kazemian E, Panahi G, Vahedi S, et al. Association of circulating CTRP9 with soluble

نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش حاضر کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون ناشتا و مقاومت انسولین و افزایش معنی‌داری در غلظت انسولین پس از دوازده هفته مداخله تمرین ترکیبی و هوایی در بیماران دیابتی نوع دو را نشان داد. علاوه بر این، سطوح آدیپونکتین و CTRP9 در گروه تمرین ترکیبی پس از دوازده هفته مداخله به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود، که به نظر می‌رسد افزایش سطوح CTRP9 به عنوان یک نشانگر زیستی قابل اعتماد و امیدوارکننده پس از مداخلات ورزشی می‌تواند در کاهش خطر دیابت نوع دو می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزش قلب و عروق و تنفس دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد می‌باشد؛ بنابراین، پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که از کلیه مسئولین دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد، پزشکان و همچنین بیمارانی که ما را در اجرای این پژوهش همراهی کردند، تشکر و قدردانی نمایند.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچگونه تضاد منافی با انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement_1):S13-S27.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-S7.
3. Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulati M, Kumar R, et al. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European journal of pharmacology*. 2019;862:172625.
4. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, et al. Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDES_2 randomized clinical trial. *Jama*. 2019;321(9):880-90.
5. Teich T, Zaharieva DP, Riddell MC. Advances in exercise, physical activity, and



22. Honda H, Igaki M, Komatsu M, Tanaka S-i. Effect of moderate-intensity seated exercise on the management of metabolic outcomes in hypertensive individuals with or without exercise habits. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2021;19(1):51-6.
23. Qadir R, Sculthorpe NF, Todd T, Brown EC. Effectiveness of resistance training and associated program characteristics in patients at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine-open*. 2021;7(1):1-15.
24. Tandon S, Ayis S, Hopkins D, Harding S, Stadler M. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):350-62.
25. Zheng Q, Yuan Y, Yi W, Lau WB, Wang Y, Wang X, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(11):2616-23.
26. Deng W, Li C, Zhang Y, Zhao J, Yang M, Tian M, et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7(1):1-8.
27. Emamgholipour S, Moradi N, Beigy M, Shabani P, Fadaei R, Poustchi H, et al. The association of circulating levels of complement-C1q TNF-related protein 5 (CTRP5) with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a case-control study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7(1):1-12.
28. Park S-Y, Choi JH, Ryu HS, Pak YK, Park KS, Lee HK, et al. C1q tumor necrosis factor α -related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(41):27780-9.
29. Choi HY, Park JW, Lee N, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on adhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *PloS one*. 2018;13(1):e01921.
15. Kambara T, Ohashi K, Shibata R, Ogura Y, Maruyama S, Enomoto T, et al. CTRP9 protein protects against myocardial injury following ischemia-reperfusion through AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(23):18965-73.
16. Su H, Yuan Y, Wang X-M, Lau WB, Wang Y, Wang X, et al. Inhibition of CTRP9, a novel and cardiac-abundantly expressed cell survival molecule, by TNF α -initiated oxidative signaling contributes to exacerbated cardiac injury in diabetic mice. *Basic research in cardiology*. 2013;108(1):1-12.
17. Peterson JM, Wei Z, Seldin MM, Byerly MS, Aja S, Wong GW. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;305(5):R522-R33.
18. Wolf RM, Jaffe AE, Rodriguez S, Lei X, Sarver DC, Straub AT, et al. Altered adipokines in obese adolescents: a cross-sectional and longitudinal analysis across the spectrum of glycemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(6):E1044-E52.
19. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satylganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *International Journal of Obesity*. 2021;45(6):1249-58.
20. Ghanemi A, Melouane A, Yoshioka M, St-Amand J. Exercise and high-fat diet in obesity: Functional genomics perspectives of two energy homeostasis pillars. *Genes*. 2020;11(8):875.
21. Fajriyah N, Sudiana IK, Wahyuni ED. The effects from physical exercise on the blood glucose levels, HbA1c and quality of life of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Jurnal Ners*. 2020;15(2):486-96.

38. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(12):e82853.
39. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(9):1789-97.
40. Lim K, Kim K, Lim K, Kim K. Role of Exercise-induced Adiponectin Activation on Obese and Diabetic Individuals. *Exercise Science*. 2020;29(3):208-13.
41. Wang X, You T, Murphy K, Lyles MF, Nicklas BJ. Addition of exercise increases plasma adiponectin and release from adipose tissue. *Medicine and science in sports and exercise*. ۲۰۱۰;(۴۲):۲۰۱۰-۱۵.
42. Ahmadizad S, Haghighi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *European journal of Endocrinology*. 2007;157(5):625-32.
43. Ring-Dimitriou S, Paulweber B, vonDuvillard SP, Stadlmann M, LeMura LM, Lang J, et al. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. *European journal of applied physiology*. 2006;98(5):472-81.
44. Klimcakova E, Polak J, Moro C, Hejnova J, Majercik M, Viguerie N, et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):5107-12.
45. Balsan GA, Vieira JLdC, Oliveira AMd, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015;61:72-80.
46. Richter EA, Mikines K, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 1989;66(2):876-85.
- C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3321-7.
30. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(1):51-63.
31. Sun Y, Yi W, Yuan Y, Lau WB, Yi D, Wang X, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-9, a novel adipocyte-derived cytokine, attenuates adverse remodeling in the ischemic mouse heart via protein kinase A activation. *Circulation*. 2013;128(11_suppl_1):S113-S20.
32. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Jang JE, Leem J, Lee YL, et al. Association of serum C1q/TNF-related protein-9 concentration with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):E2477-E84.
33. Jia Y, Luo X, Ji Y, Xie J, Jiang H, Fu M, et al. Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;131:116-23.
34. Asada M, Morioka T, Yamazaki Y, Kakutani Y, Kawarabayashi R, Motoyama K, et al. Plasma C1q/TNF-related protein-9 levels are associated with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes without renal dysfunction. *Journal of diabetes research*. 2016;2016.
35. Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, Zeng X, Jaffe AE, Schweitzer MA, et al. C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) levels are associated with obesity and decrease following weight loss surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2211-7.
36. Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise increases adiponectin and reduces leptin levels in prediabetic and diabetic individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical sciences*. 2018;6(4):97.
37. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Ramírez-Campillo R, Peterson MD, Martínez-Vizcaíno V. Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52(3):161-6.

(AMPK) in mammalian glucose homoeostasis. *Biochemical Journal*. 2003;375(1):1-16.

49. Wu S, Zou M-H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(14):4987.

47. Santos J, Ribeiro S, Gaya A, Appell H-J, Duarte J. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *International journal of sports medicine*. 2008;29(10):785-94.

48. Rutter GA, da Silva Xavier G, Leclerc I. Roles of 5'-AMP-activated protein kinase